

Université de Sherbrooke

L'épaisseur comme marqueur de réserve cérébrale dans la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer

par

Catherine Veilleux

Programme de maîtrise en *Sciences des radiations et imagerie biomédicale*

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc)
en Sciences des radiations et imagerie biomédicale

Sherbrooke, Québec, Canada
Août 2019

Membres du jury d'évaluation

Dr Kevin Whittingstall, département de médecine nucléaire et radiobiologie, FMSS (co-directeur)
Dr Christian Bocti, département de médecine et service de neurologie, FMSS (co-directeur)
Dr Martin Lepage, département de médecine nucléaire et radiobiologie, FMSS (juré interne)
Dr Simon Duchesne, Université Laval (juré externe)

© Catherine Veilleux, 2019

RÉSUMÉ

L'épaisseur corticale comme marqueur de réserve cérébrale dans la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer

par

Catherine Veilleux

Programme de Maîtrise en Sciences des radiations et imagerie biomédicale

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc) en Sciences des radiations et imagerie biomédicale, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4

Une détection précoce des troubles neurocognitifs majeurs comme la maladie d'Alzheimer (MA) requiert une meilleure compréhension des changements cérébraux survenant lors du vieillissement. Un fardeau amyloïde élevé est perçu comme le reflet d'une MA préclinique, mais n'est pas toujours associé à un déclin des fonctions cognitives. Cette discordance pourrait s'expliquer par la présence de réserve cérébrale (RC). L'épaisseur corticale (EC) pourrait constituer un marqueur de RC dans le vieillissement normal et moduler l'expression du déclin cognitif chez certains individus.

Afin de vérifier notre hypothèse, nous avons extrait des mesures d'EC à partir d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique T1 chez 116 personnes âgées cognitivement normales (65 à 87 ans). La moyenne d'EC obtenues dans 11 régions corticales impliquées précocement dans la maladie d'Alzheimer a permis d'obtenir une mesure spécifique d'EC (ALZ). Les participants ont été divisés en ALZ+ si leur EC dans les régions ALZ était plus d'un écart-type sous la moyenne, donc considéré à haut risque de MA préclinique ($n=19$). Les sujets restants ont été classifiés ALZ- ($n=97$). Le fardeau amyloïde a été mesuré avec la tomographie d'émission par positrons (TEP) en utilisant le radiotraceur PiB; les participants ont été divisés en PiB+ (SUVR>1.24) et PiB-. Une évaluation neuropsychologique de la mémoire épisodique (ME) et des fonctions exécutives (FE) a été menée.

Le groupe ALZ+ avait une plus faible performance de ME comparativement au groupe ALZ- ($p=0.01$), bien que le fardeau amyloïde entre ces deux groupes soit similaire. Les analyses de régression menées ont également permis de montrer que le score de ME est prédit par l'EC des régions ALZ ($p=0.03$) et par le PiB ($p=0.005$), mais pas par l'âge ($p>0.9$). De plus, l'EC dans les régions ALZ et le PiB ne sont pas associés entre eux ($R^2=0.008$). La performance au test de ME était similaire entre les groupes PiB+ et PiB- parmi les sujets ALZ- ($p>0.1$), mais différait lorsque l'ensemble de la cohorte était considéré ($p=0.02$).

Ce faisant, nous avons pu montrer au cours de ce projet que l'EC pourrait servir de marqueur de réserve cérébrale et expliquer pourquoi certains individus semblent mieux résister à la pathologie amyloïde. Cette étude montre également notre manque de connaissance quant à la dynamique des biomarqueurs impliqués dans la MA, et la réserve dont il faut faire preuve quant aux cadres de recherche proposant des classifications de sujets se basant sur cette dynamique mal comprise des biomarqueurs.

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer; Amyloïde; Réserve cérébrale; IRM

SUMMARY

Preserved Cognition Despite Amyloid Burden: Cortical Thickness as a Marker of Brain Reserve

by

Catherine Veilleux

Master in Radiation Sciences and Biomedical Imaging

Thesis presented to the Faculty of Medicine and Health Sciences for the obtention of Master degree diploma maitre ès sciences (M.Sc.) in Radiation Sciences and Biomedical Imaging, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4

Early detection of major neurocognitive disorders requires a better understanding of cerebral changes occurring during aging. Important amyloid burden is often perceived as a reflection of preclinical Alzheimer's disease (AD), but is not always associated with cognitive decline. Such discrepancy could be explained partly by preserved brain reserve (BR), which could help some individuals better resist amyloid pathology. Cortical thickness (CoT) could provide a marker of BR in normal aging and modulate expression of cognitive decline amongst some individuals.

To verify this hypothesis, CoT measures were extracted using anatomic T1 MRI images acquired in 116 cognitively normal elderly individuals aged 65 to 87 years. CoT was averaged in 11 cortical regions affected early on in the course of AD to obtain a specific CoT measure (ALZ). Participants were then divided into ALZ+ if their CoT in ALZ regions was more than 1 standard deviation below the mean, hence considered high risk for preclinical AD ($n=19$). Remaining subjects were classified as ALZ-, hence low risk for preclinical AD ($n=97$). Amyloid burden was measured with PET imaging using Pittsburgh Compound B (PiB) as radiotracer; participants were divided into PiB+ (SUVR>1.24) and PiB-. Neuropsychological evaluation was conducted for episodic memory and executive function.

EM performance was similar between PiB+ and PiB- groups amongst ALZ- subjects ($p>0.1$), but differed when all subjects were considered ($p=0.02$). Participants in the ALZ+ group had poorer EM performance compared to ALZ- participants ($p=0.01$), although amyloid burden amongst the two groups was similar. Regression analysis also showed EM score was predicted by CoT in ALZ regions ($p=0.03$) and PiB ($p=0.005$), but not by age. Furthermore, Pearson correlation showed there was no association between CoT in ALZ regions and PiB ($R^2=0.008$).

Our results suggest CoT could serve as a proxy for brain reserve and partly explain why some individuals tend to better resist amyloid pathology. This study further underlines proposed research framework for clinical research may be premature, as the relative dynamics of biomarkers in the preclinical phase of AD may not be fully understood.

Keywords: Alzheimer's disease; Amyloid; Brain reserve; MRI

Table des matières

Résumé	2
Summary	3
Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations.....	7
Remerciements	9
Introduction	10
1.1 Introduction générale.....	10
1.2 Recensement des écrits.....	12
1.2.1 La maladie d'Alzheimer et son continuum.....	12
1.2.2 Mécanismes pathophysiologiques et biomarqueurs connus dans la maladie d'Alzheimer .	16
1.2.3 Facteurs protecteurs connus dans la MA	24
1.2.4 Imagerie par résonance magnétique	27
1.2.5 PiB-TEP	29
1.2.6 Problématique	31
1.2.5 Hypothèses.....	32
Méthodes	33
2.1 Recrutement des participants.....	33
2.2 Acquisition des IRM.....	34
2.3 Traitement des images structurales.....	34
2.4 Analyse d'épaisseur corticale	35
2.5 Analyse du fardeau amyloïde	38
2.6 Étude neuropsychologique.....	39
2.7 Analyse statistique	40
Article 1	44
Discussion.....	76
4.1 Épaisseur corticale, volume intracrânien total et fonctions cognitives	76
4.1.1 Association entre l'EC et la ME	76
4.1.2 Association entre le TIV et la ME	78
4.1.3 Association entre les mesures de réserve cérébrale et les FE	80
4.1.4 Synthèse des associations entre les mesures de réserves cérébrales et les fonctions cognitives	81
4.2 ALZ : Un nouveau marqueur de réserve cérébrale	81
4.2.1 ALZ comme évidence de résilience.....	81
4.2.2 Association entre réserve cérébrale et réserve cognitive	82
4.2.3 L'épaisseur corticale comme marqueur de réserve cérébrale	83
4.3 Directions futures	85
4.4 Limitations de l'étude.....	86
Références	89

Liste des figures

Figure 1 Continuum de la MA (tiré et adapté Sperling et al. 2011)	7
Figure 2 Cascade amyloïde.....	8
Figure 3 Variation de l'épaisseur corticale selon le degré d'atteinte des fonctions cognitives (figure tirée de Dickerson et al. 2009)	14
Figure 4 Régions ALZ	29
Figure 5 Diminution de performance de ME chez les individus ALZ+	77

Liste des tableaux

Tableau 1 Tableau tiré et adapté de McKhann et al., 2011.	6
---	---

Liste des abréviations

AB	Protéine amyloïde β <i>β amyloid protein</i>
ALZ	Mesure de l'épaisseur corticale dans 11 régions corticales définies et atteintes précocément dans la MA <i>Cortical thickness measure in 11 cortical regions involved in early Alzheimer's disease</i>
APP	Précurseur de la protéine amyloïde <i>amyloid precursor protein</i>
CVLT	Test d'apprentissage et de mémoire verbale <i>California Verbal Learning Test</i>
D-KEFS	Tests de fonctionnement exécutif <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i>
EC	Épaisseur corticale <i>Cortical thickness</i>
FCSRT	Test du Rappel libre/Rappel indicé à 16 items <i>Free and Cued Selective Reminding Test</i>
FDG-TEP	Tomographie d'émission par positrons au fluorodésoxyglucose <i>fluorodeoxyglucose positron emission tomography</i>
FE	Fonctions exécutives <i>Executive functions</i>
GDS	Échelle de dépression gériatrique <i>Geriatric Depression Scale</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MA	Maladie d'Alzheimer <i>Alzheimer's disease</i>
ME	Mémoire épisodique <i>Episodic memory</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PiB	Pittsburgh Compound B – utilisé pour mesurer le fardeau amyloïde in vivo <i>Pittsburgh Compound B – used to quantify amyloid burden in vivo</i>
PiB-TEP	Tomographie d'émission par positrons au Pittsburgh Compound B <i>Pittsburgh Compound B positron emission tomography</i>
PSEN1	Préséniline 1 <i>Presenilin 1</i>
PSEN2	Préséniline 2 <i>Presenilin 2</i>
RAVLT	Test de 15 mots de Rey <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RCé	Réserve cérébrale
SUVR	Ratio de valeur de fixation normalisée <i>Standard uptake value ratio</i>
TCL	Déficit cognitif léger <i>Mild cognitive impairment</i>
TEP	Tomographie d'émission par positrons <i>Positron emission tomography</i>
TDP-43	<i>TAR DNA binding protein 43</i>
TMT	Test de fonctions exécutives “Trail Making Test” <i>Trail Making Test</i>
TIV	Volume intracrânien total <i>Total intracranial volume</i>
VBM	<i>Voxel-based morphometry</i>

Perhaps, be the storm.

Remerciements

Merci à tout ceux qui ont contribué de près ou de loin au succès de ce projet de maîtrise. Un immense merci à mes co-directeurs Christian Bockt et Kevin Whittingstall, qui m'ont guidée au cours de la dernière année. Merci à vous deux pour vos précieux conseils, tant pour ceux concernant mon projet que pour ceux concernant mon avenir professionnel. Merci de m'avoir permis de vivre cette opportunité, de laquelle je ressors grandie, prête à relever de nouveaux défis. Dr Bockt, merci pour votre inconditionnel soutien, et pour votre disponibilité. Vous avez été aux cours des dernières années un mentor hors pair, et j'espère avoir la chance de continuer de travailler sous votre tutelle au cours des années à venir. Pr Whittingstall, je vous promets que cet au revoir n'est que temporaire. Le monde de la recherche m'a passionnée, fait grandir, et je serai de retour;

Un immense merci au principal chercheur de ce projet, Pr Sven Joubert. Merci de m'avoir permis de me joindre à votre équipe dans le cadre de ma maîtrise. Merci pour vos commentaires toujours constructifs et vos continuels encouragements;

Un merci particulier à Dr Howard Chertkow, co-chercheur de ce projet. Merci aux étudiantes de Pr Joubert, Pénélope, Marie Maxime et Maude, pour leur aide et corrections lors de la rédaction de mon article;

Merci à Michaël Bernier, pour son aide et soutien tout au long de la dernière année. Tes conseils m'auront permis de réaliser un projet dont je suis fière, et m'ont permis de relever les défis que la maîtrise m'a apportés. Merci pour toutes les fois où tu m'as offert ton temps, pour toutes les fois où tu m'as écoutée, pour ton amitié sur laquelle j'ai toujours pu compter. Merci – je ne te le dirai jamais assez;

Merci à Sukhmanjit Ghumman pour ses précieux conseils quant au MD-M.Sc. et à la suite des choses pour moi. Merci à Samantha Côté, Charles-Antoine Barbeau-Meunier, Félix-Antoine Savoie, pour votre aide et vos conseils;

Merci à Carolane Savoie et Ylan Tran; pour leur amour et leur support inconditionnel au travers des moments plus difficiles;

Merci à Xavier-Anthony Tremblay, qui m'a encouragée à prendre cette année de maîtrise et qui m'a soutenue lors des moments plus difficiles;

Merci à mes parents, qui m'avez encouragée à toujours vouloir me dépasser, à toujours vouloir repousser mes limites. C'est une de mes plus grandes forces et fierté;

Merci à Louis-Philippe Morin-Lessard, pour ton amour et ta patience.

Introduction

1.1 Introduction générale

Il a été proposé que la maladie d'Alzheimer (MA) prendra des proportions épidémiques dans les années à venir (Poirier & Gauthier, 2016), notamment en raison du vieillissement de la population canadienne et québécoise. Ce faisant, il est devenu impératif de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques prenant place durant le vieillissement normal et pathologique. Les nouvelles techniques d'imagerie auront permis au cours des dernières années de valider certaines observations neuropathologiques à l'aide de biomarqueurs *in vivo*. Parmi les biomarqueurs les plus étudiés figure notamment le Pittsburgh Compound B (PiB), qui permet de quantifier le fardeau amyloïde chez les personnes âgées (Klunk et al., 2004). Une association entre la pathologie amyloïde et la maladie d'Alzheimer est depuis longtemps établie, notamment en raison de l'implication de la pathologie amyloïde dans la forme génétique de la MA (J. A. Hardy & Higgins, 1992), qui compte pour moins de 5% des cas de MA vus en clinique (Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). Plusieurs vont même jusqu'à dire que la présence de PiB notée à la neuro-imagerie est l'un des premiers indicateurs de MA sous-jacente, et que sa présence est nécessaire pour qu'il puisse être question de MA dite préclinique (Knopman et al., 2018), soit avant l'expression du syndrome clinique franc de MA.

Toutefois, environ 12 à 15% des cohortes d'individus ayant le diagnostic clinique de MA n'ont aucune évidence de pathologie amyloïde significative *in vivo* (Landau, Horng, Fero, & Jagust, 2016; R Ossenkoppele, WJ, GD, & al, 2015). Qui plus est, plusieurs études ont démontré que certains individus semblent arborer un important fardeau amyloïde sans toutefois montrer de détérioration cognitive. Des évidences neuropathologiques ont également démontré que certains individus avaient une évidence de MA à la neuropathologie, sans toutefois avoir eu le syndrome clinique de MA de leur vivant (Crystal et al., 1988; SantaCruz et al., 2011). Ce faisant, nous avons comme objectif dans le cadre de cette étude d'expliquer pourquoi certains individus semblent être en mesure de mieux résister à la pathologie amyloïde. Plusieurs hypothèses ont été mises de l'avant pour expliquer un tel phénomène au cours des dernières années. Parmi celles-ci, retenons notamment le concept de réserve cognitive, selon lequel des facteurs comme l'éducation,

l'atteinte occupationnelle ou même le QI, permettraient à un individu de retarder l'apparition du syndrome clinique, augmentant alors les probabilités que l'individu âgé décède d'une autre cause que de la MA avant d'avoir une détérioration cognitive cliniquement importante (Stern, 2006, 2012; Stern et al., 1994). Un individu ayant une importante réserve cognitive serait en effet en mesure d'accumuler davantage de lésions et de dommages au niveau cérébral avant d'exhiber une atteinte au niveau de son fonctionnement – toutefois, cette dernière sera proportionnelle aux dommages lorsqu'elle sera exprimée (Stern, 2012). Cela veut donc dire que si un individu possède une grande réserve cognitive, il pourra accumuler davantage de dommages, mais qu'au moment où ses réserves seront dépassées, il exprimera un syndrome clinique à des stades plus avancés correspondant à la quantité de dommages accumulés jusque là. Le concept de réserve cérébrale (RCé) a également été mis de l'avant. Ce concept réfère au fait qu'un individu avec un plus grand volume cérébral total serait davantage en mesure de résister à la pathologie amyloïde (Erten-Lyons et al., 2009; Stern, 2006) que son contre-parti avec un plus faible volume cérébral. La circonférence crânienne, le nombre de synapses, de même que les connexions dendritiques seraient également de bonnes mesures anatomiques de RC (Stern, 2006). Suivant cette proposition, nous avons proposé que l'épaisseur corticale (EC), qui constitue une mesure de la matière grise corticale, soit elle aussi une mesure de RCé valable et permette d'expliquer partiellement pourquoi certains individus sont en mesure de résister aux effets délétères de la pathologie amyloïde. Plusieurs études ont montré que l'EC subit un amincissement très tôt dans la progression de la maladie, bien avant l'apparition des symptômes, et est un bon prédicteur de ceux qui subiront un déclin cognitif (Dickerson & Wolk, 2012), progressant vers l'expression du syndrome clinique (Bakkour, Morris, & Dickerson, 2009a). L'EC pourrait donc constituer un marqueur de RCé pouvant être utilisé très tôt dans le continuum, en plus d'être facile d'utilisation et tangible pour le clinicien, comparativement à titre d'exemple à une mesure de volume cérébral total donnée par volumétrie VBM (*voxel-based morphometry*). D'ailleurs, comparativement au VBM, l'EC constituerait une mesure plus sensible aux changements de matière grise survenant au cours du vieillissement (Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009), soit là où surviendraient majoritairement les changements dans la phase préclinique de la MA.

Afin de vérifier si l'EC pourrait servir de marqueur de RCé dans la phase préclinique de la MA, nous avons au cours de ce projet caractérisé les relations entre l'EC et les

fonctions cognitives (FC) précocement atteintes dans la MA, notamment la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, de même que la relation entre l'EC et le PiB. L'étude a été conduite chez des individus âgés cognitivement intacts, c'est-à-dire potentiellement dans la phase préclinique de la MA. En effet, la frontière entre le vieillissement normal et pathologique demeure actuellement plutôt nébuleuse, bien que son identification pourrait s'avérer utile pour mieux comprendre l'origine des mécanismes pathophysiologiques en cause dans la MA (Chong & Sahadevan, 2005). Il est d'ailleurs important de souligner qu'une meilleure compréhension des mécanismes pathophysiologiques survenant durant cette phase pourrait permettre au long terme de mieux comprendre ce qui mène à l'expression du syndrome clinique de la MA, et à plus long terme, à l'avènement de traitements plus efficaces permettant de ralentir ou de renverser la progression de la maladie.

1.2 Recensement des écrits

1.2.1 La maladie d'Alzheimer et son continuum

Les dernières années de recherche portant sur la MA furent prolifiques et de nombreuses avancées permettant de peaufiner le diagnostic de la MA furent établies, notamment de par l'avènement de technologies en neuro-imagerie. En effet, il est maintenant reconnu que la MA comporte une phase présymptomatique, qu'on nommera tout au long de ce mémoire également phase préclinique (Sperling et al., 2011). Durant cette phase, les individus n'ont pas de déficit clinique franc, mais arboreraient déjà des anomalies visibles à la neuro-imagerie, qu'on peut mesurer quantitativement à l'aide de biomarqueurs. Des critères permettant de qualifier les stades précliniques de la MA se basant sur ces biomarqueurs ont d'ailleurs été définis (Jack Jr. et al., 2018). Selon cette classification, on ne peut parler de MA préclinique qu'en présence de pathologie amyloïde et d'au moins un autre phénomène pathophysiologique associé à la MA entre la pathologie tau et une évidence de neurodégénérescence (Jack Jr. et al., 2018). Cette classification sera abordée de nouveau sous peu, une fois les biomarqueurs bien détaillés. Il est important de comprendre que la phase préclinique prend toute son importance depuis plusieurs années, puisqu'une meilleure compréhension des processus pathophysiologiques se produisant durant la phase préclinique permettra au final le développement de traitements capables de ralentir, voir renverser la MA. D'ailleurs, un parallèle entre la MA et d'autres pathologies médicales tel que le cancer

est parfois tracé dans la littérature, comparant la phase préclinique à un carcinome *in situ* (Sperling et al., 2011). En effet, en trouvant un cancer alors qu'il est encore un carcinome *in situ*, soit au stade dit « 0 », les probabilités de vaincre ledit cancer sont beaucoup plus importantes que si le cancer est trouvé alors qu'il est déjà métastaté. Il en serait de même avec la MA, sur laquelle nous avons de plus grandes chances d'agir si celle-ci n'est pas encore exprimée cliniquement (c'est-à-dire lorsqu'aucun déficit cognitif franc n'est détecté avec les tests de dépistage comme le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) ou le Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)).

L'entité de trouble cognitif léger (TCL), reconnue et décrite par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association, 2013), constitue l'atteinte d'au moins un domaine cognitif sans atteinte de la capacité d'un individu à fonctionner dans ses activités quotidiennes. Le TCL comporte une forme amnésique, où le domaine cognitif atteint concerne la mémoire. Cette forme serait davantage sujette à évoluer en MA franche (Albert et al., 2011; J. C. Morris et al., 2001). Il demeure toutefois important de garder en tête que diagnostic de TCL est hétérogène, donc que certains individus peuvent voir leur TCL se convertir en d'autres types de démences dont la démence fronto-temporale, la démence à corps de Lewy ou encore rester stable durant plusieurs années (Busse, Hensel, Gühne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006; Matthews, Stephan, McKeith, Bond, & Brayne, 2008). Plusieurs études se sont par ailleurs penchées sur les facteurs permettant de prédire la conversion d'un sujet avec un TCL de type amnésique en MA franche. Parmi eux, retenons que les TCL se convertissant en MA avaient des particularités structurelles notées à l'IRM comparativement à ceux demeurant stables (Davatzikos, Bhatt, Shaw, Batmanghelich, & Trojanowski, 2011). Les réductions du volume cortical touchaient notamment la matière grise et la matière blanche des lobes temporaux, les régions du cingulaire postérieur et du précuneus, de même que l'insula. Des différences entre les deux groupes ont été rapportées en regard à la matière blanche périventriculaire. Les auteurs ont également noté que le taux de changements structurels, soit d'atrophie au sein de ces régions, des TCL se convertissant en MA était beaucoup plus rapide comparativement à ceux demeurant stables (Davatzikos et al., 2011). Des anomalies du fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-TEP, un outil permettant de mesurer la prise de glucose au sein des différentes régions cérébrales sur lequel nous nous

attarderons dans la méthodologie ci-bas, se sont également montrées capables de prédire les TCL se convertissant en MA de ceux demeurant stables (G. Chételat et al., 2003; Mosconi et al., 2004). Mosconi et al. ont entre autres démontré que parmi leur cohorte d'individus se convertissant en MA sur un an, tous arboraient un taux de captation de FDG moindre au niveau du cortex pariétal inférieur comparativement à ceux demeurant stables (Mosconi et al., 2004). Ce type d'hypométabolisme permettait d'ailleurs de prédire la conversion de TCL en MA avec une fidélité de 84% parmi leur cohorte d'individus (Mosconi et al., 2004). Les plaques amyloïdes, un processus pathophysiologique associé à la MA que nous détaillerons sous peu, permettraient également de prédire la conversion des individus TCL en MA (Okello et al., 2009). Notons également que les individus présentant des déficits au niveau de la mémoire verbale et des fonctions exécutives, de même qu'au niveau de leur vitesse de traitement, étaient plus à risque de voir leur TCL se convertir en MA franche (Tabert et al., 2006).

Enfin, plusieurs groupes au fil des ans ont défini le diagnostic de MA probable au niveau clinique, de même que le diagnostic de MA définitive, qui ne peut être posé qu'avec une évidence histopathologique à la biopsie ou à l'autopsie de MA suivant divers critères sortant du cadre de ce mémoire. Comme les références choisies pour décrire les deux stades précédents de la MA constituent entre autres des oeuvres de la *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA), les critères de MA probable pour ce mémoire reposeront sur ceux définis par cette association en 2011 (McKhann et al., 2011), tel que détaillé dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Tableau tiré de McKhann et al., 2011**Critères de MA probable (NIA-AA, 2011) :**

- Doit répondre aux critères de démence tels que décrits par des symptômes cognitifs ou comportementaux (neuropsychiatriques) qui :
 - Interfèrent avec la capacité [du patient] à fonctionner au travail ou lors de ses activités quotidiennes; et
 - Représentent un déclin par rapport à ses niveaux précédents de fonctionnement et de performance; et
 - Ne sont pas expliqués par un délirium ou une maladie psychiatrique importante;
 - La détérioration cognitive est détectée et diagnostiquée par (1) l'histoire du patient et d'un tiers ainsi que par (2) un outil objectif tel un examen mental ou des tests neuropsychologiques.
 - La détérioration cognitive implique au minimum deux domaines cognitifs parmi les cinq reconnus par le DSM-V (American Psychiatric Association, 2013)
- La démence telle que décrite ci-haut doit également comporter les caractéristiques suivantes :
 - Début insidieux; les symptômes doivent avoir une installation graduelle sur plusieurs mois à années et non pas sur plusieurs heures ou jours;
 - Histoire claire de détérioration de la cognition à l'histoire et à l'examen objectifs; et
 - Les déficits cognitifs initiaux et les plus importants doivent impliquer l'une des catégories suivantes :
 - Présentation amnésique avec déficit au niveau de l'apprentissage et du rappel des informations apprises, de même que dans au moins un autre domaine cognitif.
 - Présentation non amnésique incluant:
 - Présentation langagière: Les déficits les plus importants sont la recherche de mots, mais des déficits dans d'autres domaines cognitifs devraient également être présents
 - Présentation visuospatiale: Les déficits les plus importants touchent la cognition spatiale incluant une agnosie des objets, une altération de la reconnaissance des visages, la simultanagnosie, de même que l'alexie. Des déficits dans d'autres domaines cognitifs devraient également être présents.
 - Dysfonction exécutive : Les déficits les plus importants touchent le raisonnement, le jugement et le raisonnement de problème. Des déficits dans d'autres domaines cognitifs devraient également être présents.
 - Le diagnostic de MA probable ne devrait pas être appliqué s'il y a évidence de maladie cérébrovasculaire concomitante substantielle; de caractéristiques propres à la démence à corps de Lewy; de caractéristiques s'apparentant à la variante comportemental de la démence fronto-temporale; de caractéristiques s'apparentant à la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive; ou s'il y a évidence d'une autre maladie neurologique active ou non-neurologique active pouvant expliquer les symptômes cognitifs présentés par le patient.

Tel que mentionné ci-haut, l'importance de bien reconnaître et identifier ces différentes phases dans le domaine de la recherche permet de mieux identifier les biomarqueurs présents à chacun de ces stades, et ainsi permet de faire un pas vers la compréhension des mécanismes pathophysiologiques impliqués dans le développement de la MA. La **figure 1** ci-bas relate le continuum que constitue la MA tel que nous venons de le détailler.

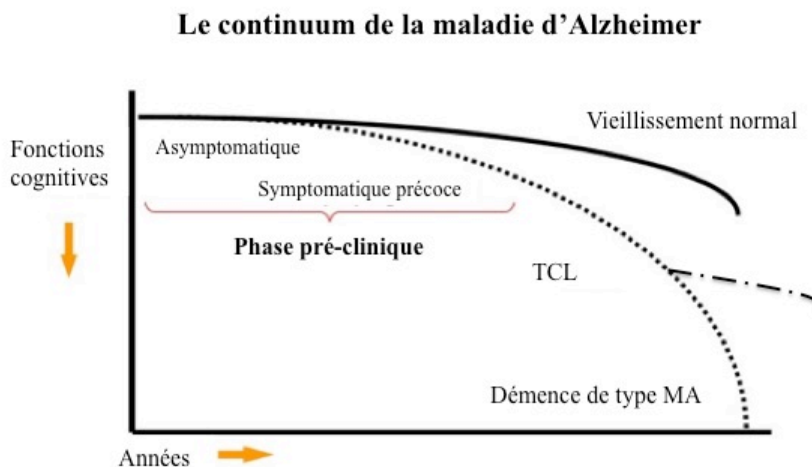


Figure 1. Continuum de la MA (tiré et adapté Sperling et al., 2011). Cette figure permet d'illustrer qu'un individu peut arborer les processus pathophysiologiques de la MA d'un point de vue radiologique, c'est-à-dire présenter des plaques amyloïdes et un phénomène de neurodégénérescence sans développer le syndrome clinique. Il est alors dans la phase dit asymptomatique ou symptomatique précoce. On note également que les individus avec un trouble cognitif léger peuvent également développer le syndrome clinique, demeurer stable avec une légère altération de leur cognition, ou encore progresser vers d'autres syndromes démentiels dont la MA.

Il est important de retenir que les études comme celle-ci, visant une meilleure compréhension des acteurs en jeu dans la phase préclinique, incluant les facteurs causant la pathologie et ceux modulant l'expression des déficits cliniques, permettront au long terme de développer des traitements capables de ralentir ou renverser ce qui se produit avant même que la maladie ne soit exprimée.

1.2.2 Mécanismes pathophysiologiques et biomarqueurs connus dans la maladie d'Alzheimer

Les mécanismes pathophysiologiques en cause dans la MA sont encore à ce jour mal compris. Les études clinico-pathologiques réalisées par Braak et Braak ont permis d'établir une certaine chronologie quant à deux mécanismes qui sont fortement liés à la MA, soit les

plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires (Braak & Braak, 1991). Plusieurs classifications ont au fil du temps qualifié les enchevêtrements neurofibrillaires de reflet du phénomène de neurodégénérescence se produisant au cours de la MA (Jack et al., 2011). Avec l'avènement de nouvelles technologies en neuro-imagerie, nous sommes maintenant en mesure de quantifier ces trouvailles pathologiques *in vivo* à l'aide de traceurs dont la prise peut être mesurée par imagerie TEP, ce qui a permis une meilleure compréhension de la chronologie des mécanismes pathophysiologiques de la MA avant même son expression clinique. Toutefois, ces nouvelles trouvailles chronologiques précliniques ont également semé des discordances au sein de la communauté scientifique quant aux hypothèses précédemment admises concernant la MA.

Les plaques amyloïdes

Tel que mentionné ci-haut, les plaques amyloïdes sont depuis longtemps associées à la MA (J. A. Hardy & Higgins, 1992), notamment en raison de leur implication dans la forme génétique de la MA. En effet, dans les formes génétiques de la MA, qui constituent moins de 5% des diagnostics de MA posés en clinique (Reitz et al., 2011), la maladie a une hérédité autosomale dominante, et apparaît normalement entre la 3^e et 6^e décennie. Pour comprendre les lignes qui suivent, il est important de revenir sur la cascade amyloïde qu'on retrouve chez les individus sains (voir **figure 2**).

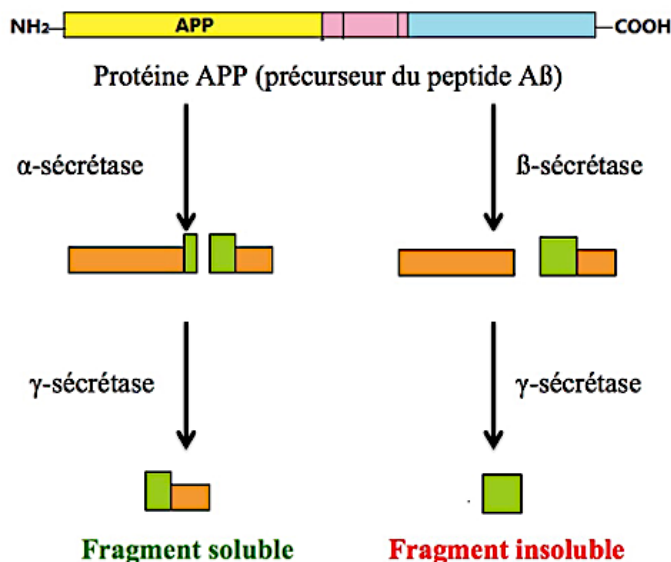


Figure 2 La cascade amyloïde permet de comprendre qu'un équilibre doit exister entre la production du fragment soluble et insoluble. Un déséquilibre à ce niveau entraîne l'accumulation de substance amyloïde sous forme de fragment insoluble, ce qui conduit, croit-on, à la formation de plaques amyloïde. Dans la forme sporadique de la MA, un défaut d'élimination du fragment insoluble conduirait à son accumulation intracérébrale.

Le précurseur de la protéine amyloïde (APP) peut être clivé par deux types de sécrétases, soit l'α-sécrétase ou la β-sécrétase (Blennow, Leon, & Zetterberg, 2006). Dans le premier cas, le fragment qui en résulte sera ensuite clivé par une γ-sécrétase, et s'ensuivra un fragment soluble, qui serait plus facilement éliminé par notre système – il s'agit de la voie non amyloïdogénique (Blennow et al., 2006). Toutefois, si l'APP est clivé par une β-sécrétase, le fragment qui sera ensuite lui aussi clivé par une γ-sécrétase générera un fragment insoluble, qu'on croit être plus délétère s'il s'accumule en trop grande quantité et qui forme notamment les plaques amyloïdes retrouvées chez les personnes atteintes de MA (Hardy & Selkoe, 2002). Dans la forme génétique, des mutations survenant principalement au niveau de trois gènes, soit au niveau du gène APP, présiline 1 (PSEN1) et présiniline 2 (PSEN2), entraînent une surproduction d'Aβ sous sa forme insoluble, soit d'Aβ42 (Blennow et al., 2006). Il a été suggéré que l'Aβ42, qui a tendance à former des fibrilles insolubles qui deviendront les plaques amyloïdes, soit également responsable d'entraîner le repliement anormal des protéines Aβ solubles, qui auront alors tendance à former des oligomères solubles et de larges agrégats insolubles qui composeront les plaques (Jarrett, Berger, & Lansbury, 1993). Il est d'ailleurs important de noter qu'on reconnaît de plus en plus

l'implication neurotoxique des oligomères solubles, notamment leur rôle dans l'interruption synaptique (Walsh & Selkoe, 2004), en plus de celle des plaques amyloïdes elles-mêmes. Il est important de noter qu'en plus de cette implication neurotoxique, les plaques amyloïdes et l'Aβ sous forme d'agrégats entraînent un stress oxydatif et une réaction inflammatoire qui altèrent d'autant plus les fonctions synaptiques et neuronales (Blennow et al., 2006).

Le problème dans la forme commune de la MA, qui constitue 95% des cas vus en clinique, demeure mal compris. En effet, certains proposent qu'il s'agisse d'une lacune au niveau de l'élimination de l'Aβ et que l'accumulation subséquente entraîne la formation d'oligomères solubles, d'agrégats et de plaques amyloïdes, tous ayant les mêmes effets délétères sur la fonction neuronale et synaptique que dans les formes génétiques (Blennow et al., 2006; Mawuenyega et al., 2010). D'autres suggèrent que la forme sporadique de la MA soit plutôt liée aux insultes inflammatoires rencontrées tout au long de la vie, puisqu'il existe un lien entre l'inflammation au sein du système nerveux central et le phénomène de neurodégénérescence (Abbott, 2018). D'ailleurs, une étude épidémiologique a démontré que les individus atteints de la MA sporadique avaient un « fardeau » infectieux plus important comparativement à des contrôles, c'est-à-dire qu'ils avaient tendance à avoir plus de sérologies positives à divers pathogènes incluant cytomégalovirus, herpes simplex type 1, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydomphila pneumoniae* et *Helicobacter pylori* (Bu et al., 2015). De telles insultes pourraient potentiellement déclencher une réaction inflammatoire systémique de bas bruit conduisant à l'activation des microglies au niveau cérébral, entraînant alors les effets de neurodégénérescence délétères qui conduisent à la MA (Marsh et al., 2016; Panza et al., 2019; Salter & Stevens, 2017).

Les effets de l'accumulation d'Aβ et des plaques amyloïdes sont plutôt controversés. Certains proposent que l'accumulation d'Aβ ait d'abord des effets subtils au niveau de l'efficacité synaptique, suivie d'une activation des microglies et des astrocytes qui génèrent une réponse inflammatoire inappropriée conduisant à des lésions oxydatives, et au long terme à une altération de l'activité des kinases et phosphatases (Selkoe & Hardy, 2016). Une altération au niveau de l'activité de ces protéines mènerait ultimement au développement des enchevêtrements neurofibrillaires (Selkoe & Hardy, 2016), dont il sera question sous peu. Ces enchevêtrements neurofibrillaires entraîneraient eux aussi des dysfonctions neuronale et

synaptique responsables de l'expression du syndrome clinique (Selkoe & Hardy, 2016). Or, suivant l'échec des essais thérapeutiques anti-amyloïdes, plusieurs en sont venus à contester la validité de l'hypothèse amyloïde posée ci-haut (Drachman, 2014). En effet, bien qu'il soit clair que la pathologie amyloïde soit associée à la MA, le lien de causalité entre les deux demeure à démontrer. Les essais thérapeutiques menés au cours des dernières années ont permis d'abaisser de manière significative les niveaux d'Aβ chez des individus atteints de MA légère à modérée, sans toutefois améliorer les fonctions cognitives ou ralentir la progression du déclin cognitif (Nicoll et al., 2003; Rinne et al., 2010). Parmi les essais ayant subi les échecs les plus marquants, nous retiendrons notamment l'échec du vaccin anti-amyloïde AN-1792, qui malgré une diminution significative du nombre de plaques, n'a pas présenté d'amélioration au niveau clinique (Nicoll et al., 2003), l'échec de l'agent semagacestat, inhibiteur de la préséniline, chez qui les sujets traités ont montré une altération des fonctions cognitives plus marquée que chez les sujets contrôles (Doody et al., 2013; Imbimbo & Giardina, 2011), ou l'encore l'arrêt prématuré de la phase III de l'essai clinique d'aducanumab annoncé en mars dernier. Suivant ces échecs, certains en sont venus à questionner l'interprétation faite au sujet des mutations des gènes APP et préséniline, suggérant que la mutation donne naissance à la MA et que cette dernière entraîne l'expression des biomarqueurs comme les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires, et non pas que ces derniers soient responsables de l'expression clinique de la maladie (Lee et al., 2004). Cet échec a soulevé plusieurs autres incohérences portant sur l'hypothèse amyloïde. Par exemple, il est clair que les morts neuronale et synaptique se produisant au cours de la MA débutent au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal. Toutefois, les plaques amyloïdes ne s'accumulent pas dès le début près de ces régions, mais plutôt au niveau des régions frontales et des ganglions de la base (Braak & Braak, 1991). Ce faisant, certains remettent en question comment les plaques amyloïdes peuvent engendrer de telles dysfonctions à distance. En plus de ne pas être située là où les régions corticales semblent de prime abord affectées, l'accumulation de dépôts amyloïde corrèle mal avec le déclin cognitif, soulevant plusieurs questions quant à son réel effet toxique sur les neurones. En effet, certains individus cognitivement intacts arborent une importante pathologie amyloïde à la neuropathologie (Balasubramanian et al., 2012; Davis et al., 1999; Price et al., 2009) sans développer de syndrome clinique de MA de leur vivant. Les modalités d'imagerie *in vivo* ont permis de confirmer que bon nombre de personnes âgées possèdent

une pathologie amyloïde importante sans présenter d'altération des fonctions cognitives (Rowe et al., 2007). Qui plus est, malgré une surexpression du gène APP, ce ne sont pas tous les individus atteints de trisomie 21 qui développent la MA (Zigman & Lott, 2007). Cela suggère que d'autres mécanismes pathophysiologiques sont nécessaires pour expliquer l'apparition du syndrome clinique de la MA, et que la pathologie amyloïde à elle seule permet difficilement d'expliquer la pathophysiologie menant à la MA. Parmi ces mécanismes pathophysiologiques figure notamment l'hypothèse vasculaire, qu'on considère parfois comme le mécanisme principal ou encore initial dans la cascade d'évènements menant à la MA (De La Torre, 2004; De la Torre, Kalaria, Nakajima, & Nagata, 2002; Hachinski, 2019; Y. Iturria-Medina et al., 2016). Notons toutefois que bien qu'elle ait été sous les projecteurs depuis bon nombre d'années, cette hypothèse dépasse le cadre de ce mémoire, et sera donc moins discutée dans les lignes qui suivent. Par ailleurs, certains proposent qu'il existe également des moyens par lesquels certains individus sont plus enclins à résister aux trouvailles pathologiques associées à la MA, notamment de par la réserve cognitive et cérébrale. Toutefois, avant de rentrer dans le vif de ce sujet et d'aborder plus en profondeur ces concepts qui constituent le coeur de ce mémoire, il faut aborder la seconde caractéristique pathologique de la MA: les enchevêtrements neurofibrillaires.

Les enchevêtrements neurofibrillaires

Les enchevêtrements neurofibrillaires sont issus d'une hyperphosphorylation de la protéine tau. En temps normal, la protéine tau permet la stabilisation des microtubules au niveau axonal. Cette stabilisation est essentielle pour la régulation de fonctions cellulaires et pour assurer la structure du neurone. Elle assure notamment l'intégrité du transport axonal, qui est essentiel pour qu'un neurone puisse assurer ses fonctions et sa survie (Roy et al., 2005). Un équilibre entre la forme phosphorylée et non phosphorylée de la protéine tau est essentielle à sa fonction, un équilibre largement déterminé par l'activité de kinases et phosphatases. Ces cycles de phosphorylation-déphosphorylation permettraient la liaison, puis le détachement entre la protéine tau et le microtubule nécessaire à l'efficacité du transport axonal (Ballatore, Lee, & Trojanowski, 2007). Dans la MA, cet équilibre est perturbé suivant une hyperphosphorylation de la protéine tau, qui ne se lie pas aux microtubules. La hausse de protéine tau sous forme non liée entraîne une agrégation et

fibrillation de tau, menant alors à ce qu'on appelle les enchevêtrements neurofibrillaires (Guo & Lee, 2011). Il est important de souligner qu'une baisse de protéine tau liée aux microtubules conduit à une altération du transport axonal, et à la perte de l'intégrité des fonctions neuronales, conduisant ainsi à des phénomènes de neurodégénérescence et de dysfonction synaptique. Ce faisant, il n'est pas surprenant que le niveau d'enchevêtrement neurofibrillaire corrèle aussi bien avec le degré de déclin des fonctions cognitives (Arriagada et al., 1992; Arriagada, Marzloff, & Hyman, 1992). Les récentes avancées en imagerie ont permis l'émergence d'un radiotracer tau qui, de manière similaire au PiB utilisé pour quantifier les plaques amyloïdes, se lie aux enchevêtrements neurofibrillaires, permettant ainsi de mieux les quantifier *in vivo* via imagerie TEP. Notons toutefois qu'à l'aube de cette maîtrise, en 2017, ces traceurs, bien que prometteurs, n'avaient pas entièrement fait leurs preuves dans le domaine de la recherche (Zimmer et al., 2014). De plus, les patrons de distributions de pathologie tau au sein des diverses régions cérébrales demeurent plutôt hétérogène. Ainsi, l'utilité de traceurs tau demeure, surtout au stade préclinique, plus ou moins bien définie (Saint-Aubert et al., 2017). Par ailleurs, avant l'avènement de cette technologie, deux autres modalités d'imagerie étaient utilisées pour mettre en évidence le phénomène de neurodégénérescence qu'on croit associée à la pathologie tau, soit l'hypométabolisme pariéto-temporal tel que mesuré avec la tomographie d'émission par positrons au FDG (TEP-FDG), de même que l'atrophie corticale telle que mesurée par imagerie par résonance magnétique (IRM). Ceci se produirait notamment via l'hyperphosphorylation des protéines tau, qui entraîne une perte de la stabilité des microtubules et altère les fonctions vitales du neurone incluant le transport axonal (Y. Wang & Mandelkow, 2016). En effet, chez les patients MA, on note à l'imagerie TEP que les régions cérébrales où la prise de tau est importante sont également celles où le métabolisme du glucose est diminué (Bischof et al., 2016; Rik Ossenkoppele et al., 2015, 2016). La relation inverse entre la pathologie tau et l'atrophie corticale a également été mise en évidence dans une étude d'imagerie *in vivo* (LaPoint et al., 2017).

Revenons maintenant sur la classification des divers « stades » de la phase préclinique de la MA en fonction des biomarqueurs mentionnés plus tôt (Jack Jr. et al., 2018). Nous l'avons vu, cette classification considère qu'on doit avoir présence de pathologie amyloïde et d'au moins un autre mécanisme physiopathologique pour parler de

phase préclinique de MA. Celle-ci distingue clairement les enchevêtrements neurofibrillaires tels que mesurés par la TEP des autres marqueurs de neurodégénérescence décrits ci-haut, et même des quantités de protéines tau dans le LCR, qui sont admises comme reflet de neurodégénérescence elles aussi plutôt que comme reflet de la pathologie tau elle-même (Jack Jr. et al., 2018). Bien que l'atrophie corticale vue à l'IRM soit un marqueur de neurodégénérescence reconnu, nous utiliserons l'épaisseur corticale telle que mesurée à l'IRM dans un dessein différent au cours de mon projet, puisque celui-ci vise à montrer qu'une importante EC peut être protectrice. Toutefois, la littérature s'est penchée sur les effets délétères d'une faible EC, et il me semble pertinent d'aborder ce sujet avant d'aborder les concepts de réserves cognitive et cérébrale.

L'épaisseur corticale

Tout d'abord, il est important de rappeler que l'épaisseur corticale constitue une mesure putative de la matière grise corticale. Les causes de l'amincissement cortical demeurent mal comprises, mais les évidences neuropathologiques ont montré qu'il existe un lien entre celui-ci et la diminution de la population de grande taille neuronale (Terry, DeTeresa, & Hansen, 1987), la diminution du nombre de boutons synaptiques (Masliah, Mallory, Hansen, DeTeresa, & Terry, 1993), de même que la diminution de la taille et densité dendritique (Scheibel, Lindsay, Tomiyasu, & Scheibel, 1975). *In vivo*, il a été démontré qu'il existe une association entre l'amincissement cortical et le déclin des fonctions cognitives dans les cohortes atteintes de TCL et de MA (Dickerson et al., 2009). En effet, selon cette même étude, il y a un amincissement plus marqué au niveaux des aires limbiques et des aires d'association hétéromodales chez une personne atteinte de MA comparativement à une personne âgée cognitivement intacte (Dickerson et al., 2009). Le cortex médial temporal est d'ailleurs la région arborant l'amincissement le plus marqué, avec une différence entre le groupe atteint de MA et le groupe contrôle variant entre 0,26 et 0,55 mm, respectivement. Cette étude a également montré que l'amincissement cortical au niveau des aires limbiques et des aires d'association hétéromodales était corrélé à la sévérité de la détérioration clinique telle qu'évaluée par le Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Coben, & Martin, 1982), un outil de dépistage parfois utilisé en clinique. De manière intéressante, cette étude a également montré qu'il existait un amincissement cortical plus marqué chez les individus cognitivement intacts ayant un important fardeau amyloïde

comparativement à ceux ayant une faible charge amyloïde. L'ensemble de ces résultats peut être visualisé à l'aide de la **figure 3** ci-bas, tirée de l'article.

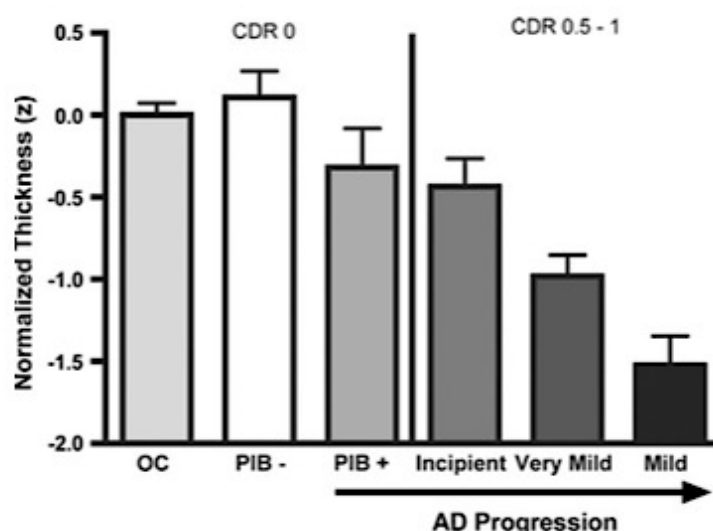


Figure 3. Variation de l'épaisseur corticale selon le degré d'atteinte des fonctions cognitives (figure tirée Dickerson et al., 2009). On note que les individus PiB+ selon cette étude auraient déjà une épaisseur corticale moindre que les individus PiB-. Qui plus est, plus on progresse vers l'expression clinique de la MA, plus le cortex s'amincit.

Une autre étude menée par le même groupe a démontré que les individus TCL ayant progressé vers un diagnostic de MA légère sur 18 mois arboraient au moment du premier IRM un amincissement dans un patron de neuf régions corticales affectées précocement dans la MA (Bakkour et al., 2009). Selon cette étude, l'EC dans ces régions permettrait de prédire la progression en MA légère avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 65%. Ce groupe a également démontré dans un plus récent article que les individus ayant une EC dans ces régions dites « signature Alzheimer » plus d'un écart-type sous la moyenne étaient plus à risque de subir un déclin de leurs fonctions cognitives sur une période de trois ans comparativement à ceux dont l'EC était autour de la moyenne ou plus d'un écart-type au-dessus de la moyenne (Dickerson & Wolk, 2012). De plus, cette signature d'amincissement cortical a été retrouvée chez une cohorte d'individus porteurs de la mutation génétique PSN1 comparativement à un groupe contrôle (Quiroz et al., 2011). L'ensemble de ces articles soulignent que l'EC est associée aux fonctions cognitives, permettant même de prédire la détérioration cognitive plusieurs années avant l'expression du syndrome clinique de la MA.

Tel que mentionné, ce sont des patrons de régions corticales qui sont associées avec ces diverses mesures de déclin cognitif. Dans l'étude de *Dickerson et al.*, une étude exploratoire a permis de démontrer que neuf régions étaient plus minces chez les individus MA que les individus contrôles (Dickerson et al., 2009), notamment le cortex médial temporal, le gyrus temporal inférieur, le pôle temporal, le gyrus angulaire, le gyrus frontal supérieur, le lobule pariétal supérieur, le gyrus supramarginal, le précuneux et le sulcus frontal inférieur. Dans cette même étude, ils ont, tel que le démontre la **Figure 3**, réussi à montrer que ce patron d'amincissement cortical pouvait être détecté très tôt, avant même l'expression du syndrome clinique. Cette distribution concorde avec les trouvailles neuropathologiques, entre autres, de Braak et Braak, qui suggèrent que les phénomènes de neurodégénérescence débutent au sein des régions transentorhinales avant de progresser vers les régions limbiques (Braak & Braak, 1991). Une autre étude a elle aussi démontré quelles régions étaient plus susceptibles de prédire quels individus progresseraient d'un diagnostic de TCL à un diagnostic de MA (Eskildsen et al., 2013). Leurs trouvailles suggèrent elles aussi que les structures de lobe médial temporal sont grandement impliquées, mais cette étude fait également mention du gyrus parahippocampique, qui avait été mis de côté dans l'article de Dickerson. Toutefois, il a déjà été démontré qu'une atrophie au sein de cette région peut s'avérer particulièrement discriminante pour différencier les individus MA des individus cognitivement intacts (Lerch et al., 2008). D'ailleurs, le cortex entorhinal, que nous savons précocement affecté de par les études neuropathologiques, fait partie du gyrus parahippocampique. Le cortex cingulaire postérieur constitue également une région clé dans le développement de la MA. En effet, les diminutions du métabolisme glucidique au sein de cette région sont depuis longtemps reconnues comme une caractéristique précoce de la MA (Johnson et al., 1998; Minoshima et al., 1997). Certains suggèrent que cette région hautement plastique et connectée est responsable des patrons d'atrophie dans les maladies neurodégénératives comme la MA, possiblement via son rôle au sein du réseau par défaut (de l'anglais « *default mode network* ») (Buckner et al., 2005). D'ailleurs, une diminution de l'activité du cortex cingulaire postérieur serait associée à une diminution des fonctions cognitives dans le vieillissement normal (Andrews-Hanna, Reidler, Huang, & Buckner, 2010). Il va donc sans dire que cette région joue fort probablement un rôle clé précocement dans le spectre de la MA.

À l'inverse, on note que les individus avec une importante EC semblent beaucoup moins à risque de subir ce déclin, et c'est ce qui nous a amenés à poser la question suivante: est-ce qu'une importante EC peut servir de moyen de résistance contre la pathologie MA ? Avant de répondre à cette question, nous avons recensé les écrits sur les concepts de réserves cognitive et cérébrale, qui semblent expliquer partiellement dans la littérature pourquoi certains individus arborent une neuropathologie MA sans développer le syndrome clinique.

1.2.3 Facteurs protecteurs connus dans la MA

Le concept de réserve, qu'on réfère à la réserve cognitive ou cérébrale, est particulièrement important dans la phase préclinique, puisque tel que mentionné, certains individus arborent des évidences de MA à l'imagerie comme à la neuropathologie sans développer de syndrome clinique (Balasubramanian et al., 2012; Davis et al., 1999; Price et al., 2009). Il est d'ailleurs important de souligner que plusieurs études ont montré que la pathologie A β n'est pas nécessairement associée à une faible performance cognitive (Balasubramanian et al., 2012; D. A. Bennett et al., 2006; Crystal et al., 1988; Price et al., 2009; Tomlinson, Blessed, & Roth, 1968). Ainsi, il a été suggéré que la réserve, cérébrale comme cognitive, permettrait de moduler l'apparition et la forme du syndrome clinique (Stern, 2006).

Concept de réserve cognitive

La réserve cognitive réfère à la résilience aux changements cérébraux des circuits neuronaux de certains individus (Stern, 2006). Celle-ci fait référence à la fonction du cerveau plutôt qu'à son caractère anatomique, ce dernier définissant plutôt le concept de réserve cérébrale dont nous discuterons sous peu (Stern, 2006). La réserve cognitive comprend deux concepts, soit **(1)** la réserve neurale, qui réfère à la différente résilience des réseaux neuronaux préexistants entre les différents individus et **(2)** la compensation neurale, qui réfère à la capacité de certains individus d'utiliser de manière plus efficace des mécanismes compensatoires (Stern, 2006). La réserve cognitive possède plusieurs proxy, incluant le niveau d'éducation atteint, l'atteinte occupationnelle, le statut socioéconomique

de même que le QI (Stern, 2006). Notons également que plusieurs autres concepts associés à la réserve cognitive comme le bilinguisme (Schweizer et al., 2012), l'engagement social (Fratiglioni et al., 2000; Letenneur et al., 1995), ainsi que les activités cognitives (Marquine et al., 2012; Wilson et al., 2012) ont tous été associés à l'expression du syndrome clinique de la démence de type MA. Plusieurs études ont au fil du temps tenté de montrer que ces proxy permettraient de moduler l'association entre l'évidence neuropathologique de MA et la détérioration cognitive notée en clinique (Esiri & Chance, 2012). L'une d'entre elles a d'ailleurs montré que la corrélation entre l'accumulation de PiB au niveau du précuneus et la performance neuropsychologique incluant une évaluation de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives, changeait selon les strates de réserve cognitive (Rentz et al., 2010). Il est à noter que le précuneus constitue une région d'intérêt dans le domaine de la MA, puisqu'il est précocement impliqué dans l'expression clinique de la MA en raison de son rôle à jouer dans les circuits de mémoire épisodique, cette dernière étant une fonction cognitive touchée de manière importante et précocement dans syndrome clinique de la MA (Fletcher et al., 1995). Cette étude avait utilisé le niveau d'éducation atteint et le QI comme proxy de la réserve cognitive, et avait divisé le groupe de participants en trois strates selon leur score de réserve cognitive. Cette étude a mis en évidence que la corrélation entre l'accumulation d'A β au niveau du précuneus et la performance neuropsychologique est plus négative chez ceux qui ont une faible réserve cognitive que chez ceux qui ont une meilleure réserve cognitive (Rentz et al., 2010). C'est donc dire qu'un individu dont le niveau d'éducation ou le QI sont plus élevés serait davantage protégé contre les effets délétères associés à la pathologie amyloïde, conférant potentiellement une protection contre ces derniers. Ils ont par ailleurs remarqué que les effets modulateurs de la réserve cognitive étaient plus importants chez les sujets normaux que chez les sujets qui arboraient déjà un léger déclin cognitif. Ces trouvailles demeurent toutefois applicables à des individus atteints de MA (Kemppainen et al., 2008).

Concept de réserve cérébrale

La réserve cérébrale (RCé) peut être perçue comme une mesure un peu plus quantitative qui se veut être le reflet du nombre de neurones et de synapses que possèdent un individu. Plusieurs études ont démontré, par exemple, une association entre la circonférence

de la tête, qui pourrait constituer un proxy de RCé, et la MA, de même que sa sévérité (Borenstein Graves et al., 2001; Graves et al., 1996; P. W. Schofield et al., 1997; P. W. Schofield et al., 1995). Certains groupes ont également démontré que l'incidence de démences était moins importante chez les individus avec un volume cérébral total plus élevé comparativement à ceux ayant un plus petit volume (Katzman et al., 1988; P. W. Schofield et al., 1997). Un autre groupe a trouvé à la neuropathologie que les individus avec une pathologie MA n'ayant pas développé de symptômes de leur vivant avaient un volume cérébral total et un volume hippocampique supérieur aux individus ayant le même niveau de pathologie MA mais ayant exprimé le syndrome clinique de démence de leur vivant (Erten-Lyons et al., 2009). Dans cette même étude, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes quant au niveau d'éducation ni quant au niveau socioéconomique, suggérant que la réserve cérébrale et cognitive soient bien deux concepts différents permettant tous deux d'expliquer partiellement pourquoi certains individus résistent mieux à la pathologie cérébrale que d'autres. Au fil de ces études, le volume cérébral total s'est imposé comme marqueur de réserve cérébrale et constitue encore aujourd'hui un proxy de réserve cérébrale fréquemment utilisé dans la littérature.

Par ailleurs, ces trouvailles soulignent que le fait d'avoir une plus grande quantité de matière grise, et subséquemment fort probablement un plus grand nombre de synapses confère probablement une meilleure tolérance aux insultes générées par la pathologie MA. En effet, c'est le nombre de synapses qui semble être le meilleur corrélât de performance cognitive selon une étude neuropathologique (Terry et al., 1991). Par ailleurs, il a été mis de l'avant que les individus ayant un volume cérébral total plus important ont une régulation différente des voies apoptotiques de ceux subissant une atrophie cérébrale. En effet, la perte de volume cérébrale notée dans la MA semblerait découler des effets des enchevêtrements neurofibrillaires et plaques amyloïdes, qui eux seraient responsables de l'activation de voies apoptotiques au sein des neurones (Cotman & Anderson, 1995). Ainsi, une différence au niveau de la régulation de ces voies pourrait permettre d'expliquer pourquoi certains individus possèdent une meilleure résistance au phénomène de neurodégénérescence et à la perte de volume associée. D'ailleurs, le gène FAS, connu pour son association avec la MA, joue un rôle dans la régulation de l'apoptose (Su et al., 2003) et serait associé au volume tel

que vu à l'IRM chez les patients atteints de MA (Erten-Lyons D, Jacobson A, Kramer P, Grupe A, 2010). Une autre hypothèse serait que les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires ne causent pas directement d'atrophie cérébrale, et que d'autres phénomènes méconnus en soit plutôt responsables (Boyle et al., 2019; Erten-Lyons et al., 2009; Mesulam, 1998).

1.2.4 Imagerie par résonance magnétique

Dans le cadre de ce mémoire, des images anatomiques cérébrales ont été obtenues par IRM. D'un point de vue physique, on parle de résonance magnétique lorsqu'il y a présence d'un dipôle magnétique plongé dans un champ magnétique uniforme qui peut être perturbé par un champ émis à une fréquence précise dite fréquence de résonance, permettant alors au dipôle de passer d'un état de faible énergie vers un état de haute énergie. L'imagerie par résonance magnétique correspond approximativement à l'imagerie des protons de l'eau. Il est important de concevoir que le comportement magnétique des molécules d'eau et de ses protons dépend essentiellement de ses molécules voisines, c'est-à-dire qu'un proton dans le gras n'aura pas le même comportement qu'un proton dans un liquide (Currie, Hoggard, Craven, Hadjivassiliou, & Wilkinson, 2013; Pooley, 2005). Ce principe s'applique facilement à l'imagerie cérébrale, puisque la matière blanche est essentiellement composée de lipides, tandis que le LCR, par exemple, est essentiellement composé d'eau (Blumenfeld, 2010).

Les protons de l'eau, ou atomes H^+ , sont idéaux pour permettre l'imagerie par résonance magnétique. En effet, ceux-ci sont abondants sous cette forme dans la nature, ont une importante concentration physiologique au niveau des tissus humains et ils ne sont pas des radio-isotopes, c'est-à-dire qu'ils ne subissent ni désintégration ni réaction nucléaire au niveau des tissus ou avec le temps (Currie et al., 2013; Pooley, 2005).

Tel que mentionné ci-haut, on peut parler de résonance magnétique lorsqu'un dipôle magnétique (spin), ici les protons H^+ précesse autour du champ magnétique dans lequel il est plongé. Sa fréquence de précession équivaut alors à la fréquence de Larmor, soit à $\omega_0 = \gamma B_0$,

où γ représente le facteur gyromagnétique du proton et B_0 le champ de l'appareil (i.e. 1.5 T ou 3 T selon l'appareil utilisé). La fréquence de Larmor équivaut à ≈ 64 MHz (64 millions de tours par secondes) dans un champ 1.5 T, et à 128 MHz dans un champ 3 T. En présence de B_0 seulement, le spin des protons H^+ précesse autour de l'axe Z, mais la magnétisation nette (magnétisation longitudinale) qui est la somme vectorielle de ces spins demeure statique. En émettant une impulsion de radiofréquence à 90° , la magnétisation bascule de 90° par rapport à l'axe z et précesse alors dans le plan xy (plan transverse). Le vecteur résultant est alors dynamique, impliquant que la magnétisation transverse nette induit alors un courant dans un circuit (antenne) situé à proximité. Deux phénomènes simultanés surviennent alors : il se produit la relaxation longitudinale (relaxation des spins menant au regain du vecteur dans l'axe z), de même que la relaxation transverse (déphasage de la magnétisation, diminution du vecteur dans l'axe xy). On se base sur ces deux phénomènes pour obtenir les deux pondérations connues de l'IRM : la pondération T_1 et T_2 du signal (Currie et al., 2013; Pooley, 2005). Dans le cadre de cette recherche, seule la pondération T_1 des images a été utilisée.

Tel que mentionné précédemment, le comportement magnétique des molécules varie selon le milieu dans lequel elles sont plongées. Ce principe physique est exploité dans ces deux pondérations du signal. La pondération T_1 se base sur le temps pris pour compléter le regain du vecteur dans l'axe z après une impulsion de radiofréquence à 90° . Si on prend une substance comme le LCR, la relaxation longitudinale du proton plongé dans cette substance sera plus longue, c'est-à-dire qu'il prend plus de temps avant de regagner son vecteur dans l'axe z. En effet, afin de pouvoir subir une relaxation efficace, un proton doit procéder à un échange d'énergie avec les molécules environnantes. C'est ce qui explique pourquoi un proton plongé dans la matière blanche, une substance plutôt dense et rigide composée de larges macromolécules lipidiques relaxe plus rapidement qu'un proton plongé dans une substance moins dense comme le LCR. Ce faisant, lors de la pondération T_1 où le temps séparant deux impulsions de radiofréquences (TR) est court, quand on émet à nouveau une impulsion de radiofréquence à 90° , cette substance n'a pas complètement relaxé; sa magnétisation longitudinale est incomplète. Cette magnétisation incomplète se retrouve basculée dans le plan transverse, ce qui implique qu'il ne transmet pas ou peu de signal, et

ainsi apparaît noir à l'image. À l'inverse, dans une substance comme la matière blanche les spins auront eu le temps de relaxer complètement et de regagner une magnétisation longitudinale complète avant la prochaine impulsion de radiofréquence à 90° qui basculera cette magnétisation dans le plan transverse, qui pourra alors être détectée. La pondération T_2 des tissus est obtenue en utilisant un TR long, c'est-à-dire que les deux substances auront complètement relaxées avant la prochaine impulsion de radiofréquence émise à 90° . Dans ce signal, le contraste entre les tissus est dicté par les différentes vitesses de relaxation transverse. Si on prend le LCR, nous venons de voir que celui-ci prend plus de temps à relaxer. Ainsi, à un temps donné après l'impulsion de radiofréquence à 90° , il aura une magnétisation transverse plus importante que celle de la matière blanche, qui aura presque terminé sa relaxation. C'est ce qui explique pourquoi le signal du LCR est hyperintense en comparaison avec la matière blanche sur une image à pondération T_2 , c'est-à-dire qu'il apparaît blanc alors que la matière blanche apparaît plus grise foncée (Currie et al., 2013; Pooley, 2005).

1.2.5 PiB-TEP

La tomographie d'émission par positrons (TEP) a été utilisée dans le cadre de ce projet afin de quantifier l'accumulation d'un radiotraceur, le Pittsburgh Compound B (PiB) qui se lie avec une grande affinité à la pathologie amyloïde au niveau cérébral. Cela permet d'estimer l'accumulation de pathologie amyloïde chez les participants de l'étude. La TEP se base sur un principe d'imagerie radio-isotopique. Un atome radioactif ou radio-isotope ayant un surplus de protons au sein de son noyau, ici le radiotraceur PiB, se désintègre par la transformation d'un de ces protons en neutron. Cette transformation de proton en neutron s'accompagne de l'émission d'un positron et d'un neutrino. Le positron est d'intérêt dans ce type d'imagerie, puisque celui-ci est émis avec une distribution d'énergie cinétique propre au radio-isotope, qui perd cette énergie en parcourant une certaine distance dans les tissus. Le positron s'annihile ensuite avec un électron du milieu, dans notre cas le tissu cérébral, en émettant deux photons de 511 keV émis de manière colinéaire en direction presque diamétralement opposée. Ce sont ces deux photons d'annihilation émis simultanément qu'on mesure à l'aide de détecteurs opposés. On peut alors déterminer la trajectoire sur laquelle

s'est produite l'annihilation et déterminer là où s'accumule le radiotraceur. En effet, si on accumule l'émission de nombreux photons émis colinéairement sous plusieurs incidences, on peut retracer la distribution du radiotraceur (Phelps, 2004)

Il faut toutefois concevoir que la mesure des photons d'annihilation par les détecteurs est imparfaite, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, on peut mesurer à l'aide de ces détecteurs deux photons émis diamétralement issus d'un seul évènement de désintégration – c'est d'ailleurs ce qui est souhaité. Toutefois, il se peut qu'un ou les deux photons émis au cours de cet évènement soient absorbés dans les tissus, puisqu'ils doivent parcourir une certaine distance à l'intérieur de l'objet avant d'émerger à la surface et d'être détectés par les détecteurs: on parle alors d'atténuation. Les images doivent être corrigées pour ce phénomène afin de fournir une mesure quantitative de concentration de radioactivité dans les tissus. Il existe toutefois des mesures de correction pour ce genre de phénomène subit par un faisceau de photons. Ensuite, il se peut qu'on détecte de manière fortuite et accidentelle deux photons d'annihilation provenant de deux désintégrations différentes qui se sont produites de manière presque simultanée. Ce genre de détection fortuite entraîne un bruit de fond qui affecte le contraste des images TEP. Plus l'activité radioactive est grande, plus ce phénomène peut devenir une composante dominante. Puis, on peut enregistrer une coïncidence après qu'un ou les deux photons d'annihilation ait subi un phénomène de diffusion de Compton dans les tissus avant la détection, ce qui entraîne un bruit de fond dans l'image. Ce phénomène est exacerbé si le sujet est volumineux ou encore si la taille du scanner est réduite. Ce type de coïncidence a également pour effet de dégrader le contraste de l'imagerie TEP (Wernick & Aarsvold, 2004).

Les images TEP sont reconstruites en utilisant des techniques de reconstruction tomographique, et seront reconstruites en unités de comptes/voxel. Les évènements de désintégration détectés sont enregistrés sous forme de projections parallèles dans le but de permettre la reconstruction tomographique. On utilise généralement l'unité de captation standardisée (SUV) pour effectuer l'étalonnage:

$$SUV = \frac{Captation (kBq/mL)}{Dose injectée(kBq)/poids pt (g)}$$

On peut alors déterminer quelle est la captation du radiotracer par rapport à la dose injectée par unité de poids du patient (qui représente ce qu'on appelle la dilution uniforme) (Lucignani, Paganelli, & Bombardieri, 2004). Dans le cadre de ce mémoire, on s'est intéressé plus particulièrement au fonctionnement du PiB-TEP. Suivant les principes émis ci-haut, plus un tissu contient d'amyloïde, plus sa rétention de PiB sera importante. La rétention de PiB pour une région donnée est mesurée à l'aide d'un SUV, et sera comparée par la suite à une région de référence pour permettre l'obtention d'un ratio d'unité de captation standardisée (SUVR). Cela nous permettra de déterminer, dans notre cas, si l'accumulation de PiB est anormale dans certaines régions d'intérêt au niveau cérébral par rapport à une région de référence qui en temps normal n'accumule pas de PiB (Zhou et al., 2014).

1.2.6 Problématique

À la lumière du recensement des écrits concernant les mécanismes physiopathologiques en cause dans le développement de la MA, il apparaît clairement que plusieurs discordances au sein de la littérature co-existent. En effet, la pathologie amyloïde, qu'on reconnaît comme étant associée à la MA, est présente chez des individus sains, plusieurs individus ont une évidence de neurodégénérescence compatible avec la MA sans arborer de pathologie amyloïde, suggérant que chez un sous-groupe d'individus, d'autres processus pathologiques sont impliqués dans le développement de la MA.

Suite à la lecture de ces écrits, on peut se demander si l'EC dans un patron de régions corticales impliquées précocement dans la MA, pourrait agir comme un marqueur de RCé dans les phases précliniques de la MA, et ce, peu importe le fardeau amyloïde. Cette étude est originale, puisqu'elle prétend que l'épaisseur corticale est associée à la performance cognitive non pas seulement lorsqu'il y a présence d'atrophie, mais aussi et surtout

inversement, lorsqu'elle est importante, conférant alors une certaine protection contre les insultes cérébrales qui mènent à la MA. De plus, de manière originale, l'EC dans ces régions pourrait constituer un nouveau biomarqueur de RCé, et il sera ainsi comparé au volume intracrânien total (TIV), un marqueur de RCé déjà accepté et utilisé dans la littérature scientifique.

1.2.7 Hypothèses

Notre première hypothèse est que l'EC dans les régions atteintes précocement dans la MA est associée à de plus faibles performances cognitives à des tests neuropsychologiques évaluant les domaines cognitifs précocement atteints dans la MA et ce, peu importe le fardeau amyloïde chez des individus cognitivement intacts. On s'attend à ce que cette association soit présente même chez des individus âgés cognitivement intacts. Notre deuxième hypothèse est que cette signature d'EC dans ces régions bien précises devrait également être garante d'une certaine protection contre la détérioration cognitive associée à l'amyloïde. Une comparaison entre ce nouvel outil que constitue l'EC comme marqueur de RCé sera comparé au volume intracrânien total, qui est un marqueur de RCé déjà grandement utilisé dans la littérature. Notre troisième hypothèse stipule que l'EC constituera un marqueur de RCé plus sensible aux changements précoces notés aux performances neuropsychologiques que le volume intracrânien total.

Méthodes

2.1 Recrutement des participants

Cette étude transversale comprend un total de 116 participants âgés de 65 à 87 ans. La taille d'échantillon requise afin de mener des analyses de régression multiples avec un niveau α de 0.05 et une puissance 80% a été estimée à $N > 104 + m$, où m représente le nombre de prédicteurs, soit l'âge et le PiB dans la présente étude. Tous ont fait l'objet d'une évaluation neuropsychologique détaillée. L'acquisition des IRM s'est faite au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) pour 104 de ces 115 participants, et une acquisition des imageries PiB-TEP a été réalisée à l'Institut neurologique de Montréal (MNI). L'acquisition des 12 autres IRM s'est également faite au CRIUGM, toutefois leurs images PiB-TEP ont été obtenues dans le cadre d'études antérieures au MNI. Le délai entre l'obtention de l'évaluation neuropsychologique et les scans PiB-TEP pour ces 12 participants était plus important, soit en moyenne quatre ans. Ces sujets n'ont pas été exclus, car il a été démontré dans le passé que le nombre de plaques amyloïde, de même que les niveaux d'A β ₄₂, parfois utilisés pour quantifier la pathologie amyloïde lors d'études cliniques, ont tendance à atteindre un plateau au cours de la phase préclinique, soit en moyenne neuf ans avant l'émergence du syndrome clinique (Stomrud, Minthon, Zetterberg, Blennow, & Hansson, 2015). De plus, nous détaillerons sous peu que notre cohorte a été divisée en deux groupes selon son fardeau amyloïde, soit en PiB+ ou PiB-, et ce, selon une valeur seuil décrite par un modèle de mélange gaussien (Villeneuve et al., 2015). Selon une récente étude, l'appartenance d'un sujet donné à l'un de ces groupes n'aurait pas eu le temps de changer en quatre ans, puisqu'il en faut en moyenne sept pour qu'un sujet PiB- atteigne la valeur seuil nécessaire pour passer au groupe PiB+ (Villain et al., 2012). Ainsi, il semblait juste de conserver ces douze sujets malgré le délai entre l'imagerie PiB-TEP et l'évaluation neuropsychologique.

Les participants de notre étude devaient toutefois avoir un score ≥ 23 au *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) et aucun déficit de mémoire ne

devait être objectivé à ce test de même qu'au test de Mémoire Logique (Wechsler, 1945). Les participants étaient également exempts de plaintes de mémoire subjectives. Parmi les critères d'exclusion, retenons notamment que les sujets n'étaient pas retenus s'ils avaient une maladie neurologique ou psychiatrique, actuelle ou antérieure, non traitée. Par ailleurs, un score inférieur à 10/30 à l'échelle de dépression gériatrique (*Geriatric Depression Scale*, GDS) (Brink et al., 1982) entraînait également une exclusion de notre étude. L'utilisation de cette échelle a une sensibilité de 84% et une spécificité de 95% pour détecter la présence de trouble dépressif chez les patients âgés, permettant ainsi d'exclure des anomalies structurelles liées à un trouble de l'humeur plutôt qu'à une phase précoce de la MA (Brink et al., 1982). Les participants avec antécédents de traumatismes crâniens, ou avec une atteinte médicale pouvant être associée à un déclin cognitif (p. ex. diabète non traité) étaient aussi exclus de l'étude.

Les protocoles de l'étude, incluant les protocoles de recrutement, ont été approuvés par les comités d'éthique en matière de recherche portant sur les humains du CRIUGM et du MNI, respectivement. Tous les participants ont donné un consentement écrit avant de participer à l'étude.

2.2 Acquisition des IRM

Les images par résonance magnétique ont été acquises avec l'appareil Siemens 3.0T Trio à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle du CRIUGM. Un protocole MPRAGE optimisé (TR = 2,3 s, TE = 2,94 ms, TI = 900 ms, angle de bascule = 9°, FOV = 256x240, voxel = 1x1x1,2 mm), de même qu'une antenne à 8 canaux ont permis l'acquisition d'images T1 anatomiques haute résolution. Les images ont été acquises dans le plan axial.

2.3 Traitement des images structurelles

Tous les volumes pondérés T1 ont été traités à l'aide du processus de traitement de données Civet 1.1.11 (Ad-Dab'bagh et al., 2005), donnant lieu à divers produits dans l'espace ICBM152, incluant les transformations linéaires et non linéaires en provenance et

vers l'espace standardisé (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994), les volumes de classification des tissus (Tohka, Zijdenbos, & Evans, 2004; Zijdenbos, Forghani, & Evans, 1998), les espaces haute résolution composés de 81 924 vertex (40 962/hémisphère) (June et al., 2005; Lyttelton, Boucher, Robbins, & Evans, 2007; MacDonald, Kabani, Avis, & Evans, 2000). Un enregistrement de surface de ces derniers a été complété dans l'espace stéréotaxique (Boucher, Whitesides, & Evans, 2009; Lyttelton et al., 2007; Robbins, 2003), et les surfaces ont été homogénéisées à l'aide d'un filtre de 20 mm FWHM (Taylor & Chung, 2004). À l'aide d'une méthode t-link décrite dans la littérature (Ad-Dab'bagh et al., 2005; Lerch & Evans, 2005), les mesures d'épaisseur corticale ont été obtenues pour chaque vertex. Ces données ont été retranscrites dans un fichier afin de permettre une analyse subséquente de ces données par l'algorithme de traitement de données Beagle, qui sera décrit plus en détail ci-dessous. Tous les résultats obtenus par l'analyse Civet ont été validés par un des co-auteurs de l'article (J.N.).

2.4 Analyse d'épaisseur corticale (EC)

Plusieurs études ont par le passé choisi d'utiliser des mesures morphométriques comme le VBM, « *voxel-based morphometry* », afin de quantifier l'atrophie corticale en comparant les différences de densité de matière grise entre les individus. Toutefois, l'utilisation de transformations spatiales linéaires entraîne une augmentation de la variabilité du signal dans les zones plus distales comme le cortex. Cette augmentation de la variabilité entraîne inévitablement une augmentation des écarts-types et diminue la précision des mesures corticales obtenues, entraînant également plusieurs difficultés au niveau statistique. Bien que des moyens d'optimisation existent pour contrer ce problème, ces moyens d'optimisations viennent eux aussi avec certains désavantages, autant au niveau du calcul des mesures qu'au niveau théorique. L'épaisseur corticale (EC) constitue un moyen d'aborder cesdits défauts du VBM via l'utilisation de techniques de recalage avant de procéder à l'échantillonnage de valeurs d'EC. Par exemple, un alignement précis des gyri et sulci permet d'assurer qu'une même région corticale soit échantillonnée de manière similaire chez tous les individus durant la construction du modèle, réduisant ainsi la variabilité.

L'algorithme de traitement de données Beagle ayant été utilisé pour le traitement des valeurs d'EC a été développé par Dr J. Nikelski dans le laboratoire du Dr Chertkow à l'Institut Lady Davis de l'Université McGill (Jim Nikelski, Howard Chertkow, 2012). Il serait justifié de contester notre choix d'utiliser Beagle plutôt que Civet, puisque Civet permet l'obtention de données d'EC à assez haute résolution. Toutefois, l'utilisation de Beagle plutôt que de Civet pour le traitement des données d'EC s'explique par le fait que celui-ci permet une analyse basée sur des régions d'intérêt (ROI) en projetant toutes les valeurs d'épaisseur (basées sur les vertex) sur un modèle de ROI standardisé, ce que Civet ne fait pas. À l'aide 200 sujets âgés contrôles issus de l'étude ADNI (Mueller et al., 2005), un modèle d'étiquetage basé sur l'étiquetage anatomique automatisé (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) a permis l'obtention de volumes d'étiquetage spécifiques à la population de sujets âgés cognitivement intacts tels que ceux inclus dans notre étude. Ce volume a été projeté à l'aide d'une déformation nonlinéaire sur les volumes standardisés de chacun de nos sujets. Ceci permet l'obtention de données par ROI individualisées. Ce sont ces volumes que nous avons utilisées pour obtenir une valeur d'EC pour chacune des ROI pour chacun des sujets. Cet algorithme a permis de produire 120 données d'EC par sujets (60 ROI/hémisphère). Parmi celles-ci, nous avons retenu 11 régions corticales d'intérêt, qui d'après notre revue de la littérature, sont atteintes précocement dans la MA et liées à l'expression des symptômes dans la maladie (Bakkour, Morris, & Dickerson, 2009b; Dickerson et al., 2009; L. Wang et al., 2015). Ces régions, que nous avons nommées « *régions ALZ* » sont le gyrus temporal inférieur, le pôle temporal, le gyrus frontal supérieur, le lobule pariétal supérieur, le gyrus supramarginal, le précuneus, le cortex cingulaire postérieur, le gyrus frontal inférieur, le gyrus parahippocampique et le gyrus médial temporal (**figure 4**). Le choix de ces régions est basé en grande partie sur des données générées par divers algorithmes ou sur des trouvailles neuropathologiques, tel que discuté dans la section « *Recensement des écrits* » (Braak & Braak, 1991; Dickerson et al., 2009; Eskildsen et al., 2013; Lerch et al., 2008). Ceci a donné lieu à une signature reposant à la fois sur des trouvailles générées par des données (« *data driven* ») et sur des hypothèses cliniques.

Une moyenne de l'épaisseur corticale des hémisphères gauche et droit a été calculée pour chacune de ces régions. Ensuite, une moyenne de l'EC pour ces 11 régions a été

calculée pour chacun des sujets, donnant lieu à un score ALZ pour chacun des individus. Puis, à l'aide de la distribution de ces scores, nous avons divisé notre cohorte en deux groupes: les individus ALZ+ avait un score inférieur à un écart-type sous la moyenne, donc une EC plus mince dans ces régions et étaient considérés à plus haut risque de MA préclinique. Les autres sujets étaient classifiés comme ALZ-, et de par leur EC plus importante, sont considérés comme étant à plus faible risque de MA préclinique.

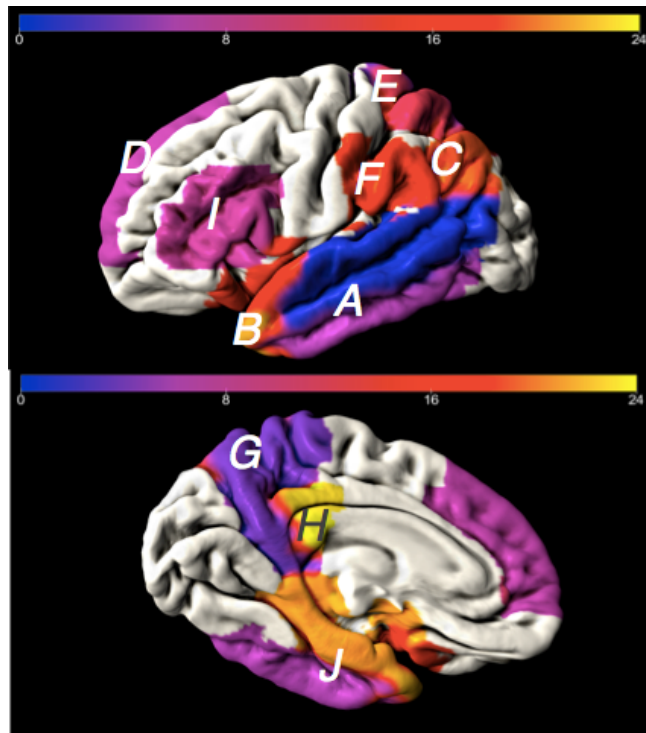


Figure 4. Régions ALZ; A-Gyrus temporal inférieur; B-Pôle temporal; C-Gyrus angulaire; D-Gyrus frontal supérieur; E-Lobule pariétal supérieur; F-Gyrus supramarginal; G-Précuneus; H-Cortex cingulaire postérieur; I-Gyrus frontal inférieur; J-Gyrus parahippocampique; K- Gyrus médial temporal

Afin de valider que cette mesure d'EC spécifique aux régions plus précocement atteintes dans la MA soit davantage associée aux changements cognitifs hâtifs, nous avons utilisé une mesure de volume intracrânien total (TIV), puisque ce dernier est souvent utilisé dans la littérature comme proxy de la RCé. Nous avons utilisé le même genre de classification afin de diviser nos sujets en deux groupes, c'est-à-dire que ceux dont le TIV était au moins un écart-type sous la moyenne du groupe étaient considérés comme ayant un faible TIV, et les autres sujets étaient inclus dans le second groupe dont le TIV était relativement plus élevé.

2.5 Analyse du fardeau amyloïde

Les volumes PiB ont été acquis au MNI. Les données acquises au TEP ont été reconstruites par rétro-projection filtrée et corrigées pour l'atténuation des photons, la diffusion et la désintégration radioactive. Tel que mentionné ci-haut, l'acquisition d'IRM structurels a été effectuée au cours d'une autre session, les deux examens ayant été faits à l'intérieur d'un an, et en moyenne, à 69 jours d'écart. Afin d'analyser les volumes PiB acquis, nous avons traité les IRM anatomiques pondérés T1 des sujets via le processus de traitement Civet, ce qui a permis l'obtention de plusieurs produits dont les fichiers de transformation de l'espace natif à l'espace stéréotaxique. Ensuite, nous avons utilisé l'algorithme de traitement de données Beagle afin d'aligner les volumétries TEP des sujets sur les scans structurels à l'aide d'un moule rigide à 6 paramètres, puis d'un échantillonnage à nouveau des volumes PiB dans l'espace stéréotaxique, de même qu'avec l'application d'un flou FWHM 6-mm afin d'augmenter le ratio signal-bruit. Nous avons ensuite calculé les valeurs des ratios PiB pour chacun des voxels de matière grise en utilisant comme référence la matière grise cérébelleuse. Nous verrons sous peu pourquoi la matière grise est utilisée comme matière de référence.

Il est important de prime abord de comprendre que le PiB constitue, tel que mentionné plus tôt, un radiotraceur se liant à l'amyloïde dans les tissus d'intérêt, ici dans la matière grise cérébrale. L'utilisation d'imagerie PiB-TEP permet de comparer les taux de

rétenction de PiB entre les diverses ROI. Les régions contenant un fardeau amyloïde important seront celles qui émettront le plus de signal. En effet, une région contenant peu d'amyloïde aura une clairance de PiB plus rapide qu'une autre avec un fardeau plus important. Dans notre étude, nous avons utilisé les taux de rétenction de la matière grise cérébelleuse principalement parce que la MA n'implique pas le cervelet tôt dans la progression de la maladie, donc le tissu du cervelet est normal dans les stades précliniques, mais aussi parce celui-ci comprend un large volume de tissu cérébral permettant des mesures assez stables (Rowe et al., 2007; Rowe & Villemagne, 2013). La matière grise cérébelleuse reflète donc un ratio de 1,0; ainsi, les régions dont les ratios PiB excédaient 1,0 indiquaient que celles-ci avaient une rétenction de PiB supérieure à celle du tissu de référence. Un score global, le ratio de valeur de fixation normalisée (de l'anglais *standardized uptake value ratio*, SUVR) a été calculé pour chacun des individus en effectuant la moyenne de ces ratios et en les pondérant selon le volume de chacun des 120 ROI. Nous avons ensuite divisé nos sujets en deux groupes en utilisant une valeur seuil de 1,24 déterminée par un modèle de mélange gaussien proposé par une étude récente (Villeneuve et al., 2015). Tous les produits issus de l'algorithme de traitement de données Beagle ont été validés par un des co-auteurs de l'article (J.N.).

2.6 Étude neuropsychologique

La mémoire épisodique et les fonctions exécutives étaient d'intérêt particulier dans le cadre de notre étude portant sur des sujets potentiellement dans la phase préclinique, puisqu'il s'agirait des premiers domaines cognitifs à décliner dans la MA, allant même jusqu'à prédire l'émergence du syndrome clinique (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Blacker, Lee, Muzikansky, & al, 2007). Nos participants ont passé une batterie de tests neuropsychologiques, or, dans le cadre de ce mémoire, un test par domaine cognitif a été sélectionné, soit les 15 mots de Rey en rappel différé (RAVLT) (Schmidt, 1996) et la séquence d'alternance chiffre-lettres du Trail Making Test (TMT) issue du D-KEFS (D. Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Ces tests mesurent la ME et les FE, respectivement. Le RAVLT a été choisi parmi les autres tests de mémoire épisodique incluant la version française du « *Free and Cued Selective Reminding Test* » (Van der Linden et al., 2004)

(FCSRT) et le « *California Verbal Learning Test* » (D. C. Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000) (CVLT) en raison des catégories sémantiques utilisées dans ces derniers qui avantagent les sujets plus éduqués de la cohorte. Le RAVLT est reconnu comme étant un indicateur et prédicteur sensible du déclin cognitif et de l'issue clinique chez les individus en phase préclinique ou ayant un diagnostic de déficit cognitif léger (Russo et al., 2017; Verfaillie et al., 2018). De manière similaire, le TMT permet de distinguer les individus dans divers stades de la MA (Ashendorf et al., 2008), et pourrait donc être sensible aux changements précoces de FE.

2.7 Analyse statistique

Les analyses ont été menées à l'aide des logiciels *SPSS 25.0* (Chicago, IL) et *R 3.4.1* (Boston, MA). Nous avons deux données manquantes de résultats au TMT pour deux participants différents et les analyses ont été conduites en omettant ces données manquantes.

2.7.1 Comparaison des groupes ALZ

D'abord, des analyses par test-t de Student pour groupes indépendants ont été effectuées afin de comparer les caractéristiques démographiques et cliniques entre les groupes ALZ- et ALZ+. Le test exact de Fisher a été mené dans le but d'étudier les différences de sexe entre les deux groupes, puisqu'une des cellules avait un $n < 5$, empêchant l'utilisation du test du khi-carré. Les tailles d'effets de Cohen (*Cohen's d*) ont permis d'estimer les tailles d'effet lors de ces analyses statistiques.

2.7.2 Comparaison des classifications ALZ et TIV

Nous avons procédé de manière similaire afin de comparer les deux groupes de TIV. De cette façon, nous vérifierons s'il existe des différences au niveau de la cognition entre les groupes ALZ qui ne sont pas présentes entre les groupes de TIV. Une telle comparaison permettrait de déterminer si l'EC dans les régions ALZ est davantage associée

à des changements précoces de performance cognitive que le TIV, un marqueur de RCé présentement utilisé dans la littérature. Les tailles d'effets de ces analyses ont été estimées à l'aide du test de Cohen (*Cohen's d*).

2.7.3 Association entre l'EC et le PiB

Une corrélation de Pearson a permis d'évaluer l'association entre le PiB et l'EC dans les régions ALZ. De même, un test t de Student pour échantillons indépendants a permis de comparer l'EC entre les deux groupes PiB.

2.7.4 Analyse des groupes ALZPiB

Les sujets ont été divisés en quatre groupes selon leur classification ALZ et PiB. Le nombre de participants dans chacun des groupes ALZPiB était inégal parmi les groupes. Aussi, selon le groupe, le nombre de participants pouvait s'avérer être insuffisant pour mener des analyses paramétriques. Pour ces raisons, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été mené afin d'examiner si les performances de ME et de FE différaient parmi les quatre groupes. Cette analyse a été suivie de comparaisons par paires à l'aide du test de Conover-Iman avec corrections Holm-Šidák. Le test de Kruskal-Wallis a également été employé dans le but de comparer les caractéristiques démographiques et cliniques entre les quatre groupes.

2.7.5 Analyses de régression

Des modèles de régression linéaires multiples (entrée simultanée) ont été utilisés avec comme variable dépendante le score au RAVLT afin d'évaluer l'impact de l'amincissement cortical sur la performance de mémoire épisodique. L'utilisation de tels modèles a permis d'analyser la contribution d'autres facteurs dont l'âge, l'éducation, de même que le fardeau amyloïde sur la relation entre l'EC dans les régions ALZ et la mémoire épisodique. Les tailles d'effet ont été estimées avec le f^2 de Cohen. Ces analyses de régression ont également été menées avec comme variable dépendante le score au TMT

dans le but d'évaluer l'impact de l'EC sur la performance au test de fonctions exécutives. De plus, afin de comparer les effets de l'EC dans les régions ALZ et le TIV sur la performance cognitive, nous avons construit de tels modèles de régression en remplaçant l'EC dans les régions ALZ par le TIV.

Article 1

Preserved Cognition Despite Amyloid Burden: Cortical Thickness as a Marker of Brain Reserve

Auteurs de l'article: Catherine Veilleux, Sven Joubert, Michaël Bernier, Pénélope Sévigny-Dupont, Marie Maxime Lavallée, Maude Joannette, Jim Nikelski, Howard Chertkow, Kevin Whittingstall, Christian Bocti

Statut: Soumis dans Journal of the Neurological Sciences 07/05/2019

Avant-propos: J'ai développé dans le cadre de cette étude la compilation des données de même que leur analyse et interprétation. J'ai également préparé tous les tableaux et figures présentés dans le cadre de cet article, dont une figure avec l'aide de M. Bernier. J'ai rédigé l'ensemble de cet article avec l'aide de révisions des collègues cités ci-haut. L'acquisition des données a été réalisée par P. S-Dupont, M. M. Lavallée et M. Joannette. L'étude a été conceptualisée et pensée par S. Joubert, H. Chertkow et C. Bocti, qui a d'ailleurs été le superviseur principal de cet article, avec K. Whittingstall.

Résumé: La présence de β -amyloïde au niveau cérébral est associée avec la maladie d'Alzheimer (MA), mais l'association entre celle-ci et la performance cognitive demeure faible et variable selon les études. L'épaisseur corticale (EC) constitue un marqueur de neurodégénérescence, mais peu d'études se sont penchées à savoir si l'EC pouvait constituer un marqueur de réserve cérébrale et constituer une forme de résilience contre la détérioration cognitive observée dans la phase préclinique de la MA. En utilisant des données IRM, nous avons calculé un score en effectuant la moyenne d'EC de 11 régions corticales impliquées précocement dans la MA afin d'obtenir une mesure d'EC spécifique (ALZ). La cohorte ($n = 116$) a ensuite été dichotomisée selon si l'EC dans ces 11 régions (ALZ- ou ALZ+). L'âge, le sexe, le niveau d'éducation, de même que l'accumulation de β -amyloïde était similaire au sein des deux groupes ALZ. Le fardeau amyloïde a été mesuré à l'aide du Pittsburgh Compound B (PiB), puis les sujets ont été classifiés en PiB+ (fardeau élevé) ou PiB- (fardeau faible). Les sujets PiB+ avaient des scores de mémoire épisodique (ME) plus faibles que les sujets PiB- seulement lorsqu'on considérait les individus ALZ+ dans la cohorte. Les individus ALZ+ avaient une performance moindre au test de ME comparativement aux individus ALZ-, et ce, malgré le fait que les deux groupes aient un fardeau amyloïde comparable. Les scores de ME étaient associés aux mesures ALZ et PiB, mais pas à l'âge ni à l'éducation. Nos résultats suggèrent qu'ALZ pourrait représenter un marqueur de réserve cérébrale in vivo chez des individus cognitivement intacts, expliquant partiellement la préservation de la cognition chez certains individus en présence d'un important fardeau amyloïde.

Preserved Cognition Despite Amyloid Burden: Cortical Thickness as a Marker of Brain Reserve

Catherine Veilleux, Sven Joubert, PhD, Michaël Bernier, MSc, Pénélope Sévigny-Dupont, MSc, Marie Maxime Lavallée, M.Sc., Maude Joannette, M.Sc., Jim Nikelski, PhD, Howard Chertkow, MD, Kevin Whittingstall, PhD, Christian Bocti, MD

Abstract

Brain amyloid is associated with Alzheimer's disease, but correlations with cognitive performance are in general weak and variable. Cortical thickness is now widely accepted as a marker of neurodegeneration, but few have investigated whether cortical thickness (CoT) could function as a surrogate for brain reserve and provide resilience against amyloid-associated cognitive decline in healthy elderly. Using MRI data, we averaged CoT in 11 cortical regions involved in Alzheimer's disease to create a specific CoT measure (ALZ). Participants (n=116) were dichotomized as ALZ+ (thin cortex) or ALZ- (thick cortex). There was no difference in amyloid accumulation, education and sex between the two groups. Amyloid burden was measured using Pittsburgh Compound B (PiB); subjects were classified as PiB+ (high burden) and PiB- (low burden). PiB+ subjects had lower memory scores compared to PiB- only when ALZ+ subjects were considered. The ALZ+ group showed lower memory scores compared to ALZ- despite having similar amyloid burden. Memory scores were predicted by ALZ and PiB, but not by age or education. Our results support the idea that greater CoT in ALZ regions could represent an *in vivo* marker of brain reserve in healthy elderly, possibly explaining preserved cognitive performance in the presence of amyloid accumulation.

Keywords

Alzheimer's disease, Brain reserve, Cortical thickness, Normal aging, Neuroimaging, Amyloid Plaque

1. Introduction

In recent years, amyloid has been thought to play a central role in the causative events leading to Alzheimer's disease (AD) (J. Hardy & Allsop, 1991), influencing a large proportion of efforts to develop a disease-modifying drug. A new classification framework for research determined it was necessary to harbour significant amyloid burden to be considered part of the AD spectrum (Jack Jr. et al., 2018). However, several neuropathological studies have demonstrated amyloid accumulation is not systematically associated with poorer cognitive performance (SantaCruz et al., 2011), implying other factors are involved. Moreover, 12 to 15% of clinically diagnosed AD patients show no significant amyloid plaques on PET (Landau et al., 2016), suggesting that in at least a subset of clinically diagnosed AD patients, other pathophysiological processes are involved. The A β centric model proposed by the NIA-AA research framework does not capture all trajectories of cognitive decline and does not account for resilience to the AD process (de Leon et al., 2018; Khan, 2018). According to this classification, individuals who do not present amyloidosis are considered "suspected non amyloid Alzheimer's disease" (SNAP) and believed to follow a distinct clinical end point. However, individuals with SNAP evidence on in vivo imaging have a 10%/year conversion rate to mild cognitive impairment, which is not so different from individuals who are amyloid-positive with or without evidence of both neurodegeneration and tau pathology (Gaël Chételat, 2013), the latter being considered part of the AD-spectrum.

The Alzheimer Signature (ALZ) is a specific regional pattern of cortical thinning established in subjects with mild cognitive impairment (MCI) and AD (Bakkour et al., 2009a; Singh et al., 2006). CoT also helps predict cognitive decline in cognitively normal

(CN) elderly (Davatzikos, Xu, An, Fan, & Resnick, 2009; Dickerson & Wolk, 2012), and further declines with severity of clinical impairment (Dickerson et al., 2009). One preclinical AD study showed CoT differed between CN older adults with and without evidence of amyloid as assessed by PET with Pittsburgh B Compound (PiB). Subjects with high amyloid deposition (PiB+) showed thinner cortex when compared to subjects with low amyloid (PiB-) (Dickerson et al., 2009). However, it is unclear whether amyloid and neurodegenerative processes are truly related and it has been proposed that the two are at least partially independent (de Leon et al., 2018).

We address whether ALZ is associated with altered cognition regardless of amyloid burden, and question if thick cortex in ALZ regions could serve as a marker of brain reserve (BR), potentially explaining preserved cognition in the presence of amyloid burden. We also aimed to compare this measure of BR to a total intracranial volume (TIV) measure, which is a widely accepted BR measure, mostly shown to protect in cohorts of A β + preclinical individuals, MCI and probable AD (Van Loenhoud, Groot, Vogel, Van Der Flier, & Ossenkoppele, 2018). Such an analysis strategy has seldom been made in the literature, and we undertook this study with CoT conceptualized as a potentially useful and convenient BR marker. We hypothesize that ALZ is better associated with poorer cognitive performance regardless of amyloid burden when compared to TIV, and that thick cortex in ALZ regions could be conceptualized as a protective factor against amyloid-associated deterioration of cognition.

2. Methods

2.1 Participants

A total of 116 participants were included in this cross-sectional study. Required sample size to perform multiple regression analyses with an $\alpha=0.05$ and a statistical power of 80% was estimated to be $N > 104 + m$, where m is the number of individual predictors, which included age, PiB and education in this study. One hundred and four healthy participants recruited from a pool of voluntary participants from the Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) underwent a detailed neuropsychological assessment and MRI at the CRIUGM, as well as PiB-PET scanning at the Montreal Neurological Institute (MNI). Another 12 participants underwent neuropsychological testing and MRI scanning at the CRIUGM, while PiB-PET values were obtained from previous scans at the MNI. Though the delay between PET scan and neuropsychological assessment for these 12 participants was approximately four years, we did not exclude them because both amyloid plaques seen on PET and low CSF A β ₄₂ levels have been shown to plateau during preclinical phase, i.e. approximately 9 years before onset of dementia (Stomrud et al., 2015). Furthermore, PiB status likely did not change within this time frame, as it was shown to take 7 years for a PiB- subject to reach the PiB+ threshold (Villain et al., 2012). Participants had a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) score ≥ 23 (Carson, Leach, & Murphy, 2017), and were free of objective memory deficits such as determined by their performance on both MoCA and Logical Memory Test (Wechsler, 1945). Participants' subjective memory assessment were within two standard deviations of the norm on two subtests of a self-assessment memory questionnaire (Clément, Belleville, & Gauthier, 2008; Van der Linden et al., 2004), and were excluded if they had any current or untreated past neurological or psychiatric disorder, or if they scored $>10/30$ on the

Geriatric Depression Scale (Brink et al., 1982). Exclusion criteria also included history of head injury, or any medical disorder that could be associated with cognitive decline such as untreated diabetes. The study protocol was approved by local Ethics committees on human research. All participants gave their written informed consent.

2.2 Acquisition of MR images

Images were acquired with a 3.0T Siemens Trio Magnetic Resonance Imaging at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle. High-resolution anatomical (T1) images were acquired in the axial plane with optimized MPRAGE protocol (TR=2.3s, TE = 2.94ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV= 256 x 240, voxel=1 x 1 x 1.2mm) using an 8-channel coil.

2.3 Structural Image Processing

All T1 volumes were processed through version 1.1.11 of the Civet processing pipeline (Ad-Dab'bagh et al., 2006), which yielded a number of products in ICBM152-space, including: linear and nonlinear transformations to/from standardized space (Collins et al., 1994), tissue classification volumes (Tohka et al., 2004; Zijdenbos et al., 1998), and high resolution surfaces comprised of 81,924 vertices (40,962/hemisphere) (June et al., 2005; Lyttelton et al., 2007; MacDonald et al., 2000), which were surface-registered to a model in stereotaxic space (Boucher et al., 2009; Lyttelton et al., 2007; Robbins, 2003), and surface was smoothed using a 20-mm FWHM filter (Taylor & Chung, 2004). Thickness measurements were computed using the “t-link” method (Ad-Dab'bagh et al., 2005; Lerch & Evans, 2005) at each vertex, and written to a file for further analysis by the Beagle pipeline. All Civet results were validated by a co-author (J.N.).

2.4 Cortical thickness analysis

CoT analysis was conducted using the Beagle processing pipeline, developed in house at McGill University (Jim Nikelski, Howard Chertkow, 2012). Although Civet provides thickness values at a relatively high resolution, Beagle additionally enables a region-of-interest (ROI)-based analysis by projecting all of the vertex-based thickness values onto a standardized ROI template. The ROI labeling template used was created by automatically labeling approximately 200 normal elderly control subjects derived from the ADNI project (Mueller et al., 2005), using an AAL-based labelling template (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), resulting in a population-specific labelling volume. This volume was subsequently projected (via nonlinear warp) onto each subject's standardized volume, providing individually-fitted ROIs, which were subsequently used to provide an average thickness value for each ROI. Of the 120 ROI (60/hemisphere) produced by this process, a review of previously published studies (Bakkour et al., 2009a; Dickerson et al., 2009; L. Wang et al., 2015), suggested we focus our CoT analyses on the so-called ALZ areas, which consist of: inferior temporal gyrus, temporal pole, angular gyrus, superior frontal gyrus, superior parietal lobule, supramarginal gyrus, precuneus, posterior cingulate cortex, inferior frontal gyrus, parahippocampal gyrus and medial temporal gyrus (see **figure 1**). Computing mean CoT in ALZ regions for each participant, we further classified those who were more than 1 standard deviation (S.D) below the mean for 116 participants as ALZ+ (thin CoT, “higher risk” for preclinical AD), whereas subjects who were above that threshold were labelled as ALZ- (thick CoT, “lower risk” for preclinical AD). This 1 S.D. threshold was in accordance with a published classification scheme (Dickerson et al., 2009).

Dichotomisation is very helpful from a clinical point of view, as it allows physician to easily categorize patients and to better estimate their risk of cognitive deterioration. Based

on our data, this threshold was established at approximately 2.97 ± 0.12 mm. We used a total intracranial volume (TIV), a widely accepted BR measure to study whether ALZ is better associated with subtle changes in cognitive performance. We proceeded similarly to classify subjects into two groups, using <1 S.D. below mean as cut-off for lower TIV group, and higher TIV group was composed of remaining subjects.

2.5 Amyloid burden analysis

PiB volume acquisition was conducted at the MNI. PET data was reconstructed using filtered back-projection and corrected for photon attenuation, scatter and radioactive decay. Acquisition of structural scans, required for all subjects, was performed during another session (see above for acquisition details).

PiB data analysis commenced by processing of the subject's structural (T1-weighted) scan via the Civet pipeline, resulting in a number of products, including native-space to stereotaxic-space transformation files, and the subject's scan in stereotaxic-space.

Subsequent processing, which occurred within the Beagle pipeline, included: aligning the PET volume to the subject's structural scan using a 6-parameter rigid-body fit, resampling of the PiB volume into stereotaxic-space, application of a 6-mm FWHM blur to increase signal-to-noise ratio, and calculation of PiB ratio values at each gray matter voxel using average cerebellar gray matter as the reference tissue. Given that the cerebellum reflects a ratio of 1.0, regions exhibiting PiB ratio > 1.0 are indicative of regions retaining more PiB than the reference tissue. Finally, a global score, the standardized uptake value ratio (SUVR), was computed for each subject by averaging these ratios and weighting them according to regional volume. All 120 ROIs included in our Beagle pipeline (see section 2.4) were used to obtain each subject's SUVR. Our sample was then divided into two

groups using a global SUVR threshold of 1.24 based on a Gaussian mixture analysis, which was suggested by a previously published study (Villeneuve et al., 2015). All Beagle pipeline products were validated by one of the co-authors (J.N.).

2.6 Neuropsychological testing

Episodic memory (EM) and executive function (EF) testing are of particular interest in the setting of preclinical AD because they appear to be the first cognitive domains to decline and predict progression to clinical syndrome (Blacker et al., 2007). Participants underwent detailed neuropsychological testing, but within the context of this study, Rey Auditory Verbal Learning Test Delayed Free Recall (RAVLT) (Schmidt, 1996) and Number-Letter Switching sequence of Trail Making Test (TMT) from the D-KEFS (D. Delis et al., 2001) were selected, respectively, as measures of episodic and executive functions. RAVLT is known to be a sensitive indicator and predictor of clinical outcome in AD (Tierney et al., 1996). TMT differed between different stages of AD (Ashendorf et al., 2008), and may be sensitive to early executive function changes.

2.7 Statistical analysis

We conducted t-test for independent samples between ALZ+ and ALZ- groups to compare demographic and clinical characteristics. We proceeded similarly to compare two global TIV groups. This allowed us to compare ALZ classification to a widely accepted BR measure, and to further determine which of the two measures was best associated with subtle cognitive changes. We used Cohen's d as an estimate of effect size (ES) throughout all statistical analyses. Association between age, education and sex in this cohort was done to assess whether more women tended to be more educated, or older, which could perhaps

change conclusions drawn from our findings. Pearson correlation was used to analyze the relationship between ALZ and PiB. Assessing this relationship is important to establish whether these two biomarkers could reflect two different mechanisms modulating cognition.

General multiple linear regression models (simultaneous entry) with RAVLT score as dependent variable was employed to evaluate the association between cortical thinning and EM performance, and analyze contribution of other factors including age, education and amyloid burden (SUVR continuous value) on relationship between EM and ALZ. A stepwise organization of different models in regression analysis is important to assess how adding one variable can affect the relationship between a variable and the outcome. Here, we therefore used this approach to visualize how cofounders such as education or age could modulate the impact of ALZ or PiB on cognitive outcomes. ES was estimated using Cohen's f^2 . Regression analysis was similarly carried out with TMT score as dependent variable to evaluate the impact of cortical thinning on EF. We constructed similar models replacing ALZ with TIV. We further analyzed relationship between ALZ and education using a Pearson correlation and Spearman's rho. This correlation was important to assess whether ALZ was associated to education, which rather reflects cognitive reserve. Using both these test is also important because a non-linear association between ALZ and education could also undermine the quality and capacity of ALZ to reflect BR. Having established the relationships between all our variables, we proceeded to determine if ALZ was a marker of BR by analyzing EM and EF across PiB groups using t-test for independent samples. This comparison was then conducted on ALZ- participants exclusively to determine if there was a difference in cognition across PiB groups when only participants with potentially higher BR were included. Chi-square analysis was used to

determine whether the proportion of PiB+ subjects differed between two ALZ groups. Analyses were carried out using *SPSS 25.0* (Chicago, IL) and *R 3.4.1* (Boston, MA).

3. Results

3.1 Analysis of ALZ groups

As seen on **Table 1**, our study sample was aged 65 years and older (mean=73.3 years), and mostly comprised women (74.14%). Our subjects had a mean of 13.91 years of education, and mean MoCA score was approximately 27. Nineteen of these 116 subjects were classified as ALZ+ and 97 as ALZ-. Thirty-three subjects were classified as PiB+ and 83 were PiB-. ALZ groups differed for age ($p<0.001$), but not on general measures of cognitive performance (MoCA) ($p=0.419$). ALZ+ participants tended to obtain more years education when compared to ALZ- ($p=0.07$), though not reaching statistical significance. Similarly, the proportion of women tended to be higher amongst ALZ- participants ($p=0.09$) when compared to ALZ+. Amyloid burden did not differ between ALZ groups ($p=0.348$). EF score was similar across ALZ groups ($p=0.665$), but EM score was not ($p=0.011$). Effect sizes are shown in **table 1**. We further investigated association between age, education and sex in this cohort. There was no difference in age between men and women in this cohort ($p=0.786$), but men reached higher education when compared to women ($p=0.02$). Education years in our cohort ranged from 9 to 24 years, and a mean of approximately 13.9 years. MoCA scores ranged from 23 to 30, with a mean score of 27.4. Independent samples t-test were also conducted using TIV. There were 21 subjects lower TIV group and 95 subjects in higher TIV group. There was no difference in education, age, EM score, EF score, or MoCA score between groups, though amyloid load differed. There was also a significant difference in the proportion of women between two groups, with low

TIV being composed mainly with women. ES and p-values are shown in **table 2**.

3.2 Relationship between ALZ and PiB

ALZ and PiB were not correlated when both were taken as continuous variables ($R^2=0.008$, $p=0.335$).

3.3 Regression analysis

Multiple linear regression modeling showed ALZ status was a significant predictor of EM score, but age was not. A second model was constructed in which PiB (continuous variable), ALZ status and age were added using simultaneous entry. This model showed PiB and ALZ status were both predictors of EM score, but age was not. ALZ status and PiB had similar impact on EM performance (standardized $\beta = -0.201$ and $\beta = -0.270$, respectively). ES for this model was shown to represent a medium effect. A third model was similarly constructed adding education. This model was significant, with only ALZ status and PiB as significant predictors. Again, ES represented a medium effect. All p-values and ES are shown in **table 3**.

As opposed to ALZ, we found TIV was not associated with EM score when constructing models described above, replacing ALZ with TIV. Standardized β was also significantly lower, oscillating around 0.06 depending on the variables added in the model.

We similarly assessed if age and ALZ status were predictors of EF performance. Multiple linear regression model was significant, although only age was a significant predictor. ES represented a medium effect. A second model including PiB was constructed and found to be significant, though only PiB and age were significant predictors. PiB and age had similar

effects on EF performance ($\beta=0.268$ and $\beta=0.235$, respectively). A third model was constructed adding education as a predictor. This model was significant ($p<0.001$), with age, PiB and education as significant predictors of EF performance, and all had a similar impact on EF ($\beta=0.255$, $\beta=0.231$, and $\beta=-0.184$, respectively). P-values and ES are presented in **table 3**.

Similar to ALZ, we found TIV was not a predictor of EF when constructing models described above when replacing ALZ groups with TIV.

In order to further establish the relationship between ALZ and education, we conducted a Pearson correlation and a Spearman's rho. We found no association between the two variables ($p=0.291$, and $p=0.325$, respectively).

3.4 CoT as a proxy for BR

We analyzed cognition amongst two PiB groups using t-test for independent samples and found EM performance was different across groups ($p<0.05$, *Cohen's d*=0.453), with PiB+ subjects having lower EM scores. EF performance did not differ across PiB groups though there was a tendency for PiB- subjects to better perform on TMT than PiB+ subjects ($p=0.066$, *Cohen's d*=0.433). This analysis was then carried out on ALZ- subjects exclusively. Both EM and EF performances were shown to be the same across PiB groups ($p=0.113$, *Cohen's d*=0.385, and $p=0.102$, *Cohen's d* =0.358). These findings are illustrated on **Figure 2**. Our results also show the proportion of PiB+ subjects did not differ between two ALZ groups ($p=0.15$).

4. Discussion

Our data suggests that ALZ+ is associated with poorer EM performance. Similar to previously published findings (Verfaillie et al., 2018), we showed RAVLT score differed between two ALZ groups, with lower scores being associated to thinner cortex in ALZ regions. The detection of slight EM differences at the stage of healthy cognitive aging could indicate early neurodegeneration as reflected by its association with ALZ+. An alternative explanation would be that constitutionally thin cortex in ALZ regions is associated with lower cognitive performance in healthy older adults (Karama et al., 2014). Furthermore, findings show that thinner cortex in ALZ regions is associated to poorer EM performance, but thinner cortex in all 120 ROI is not. This could indicate that the ALZ measure, which derives from a hypothesis driven and partially data-driven approach, is able to detect variability in the studied group, but a global index measure is not. Regression analysis findings further underline the association between ALZ and EM performance. Our data showed ALZ status and PiB were both predictors of EM score, though we also showed that these two parameters are not associated to one another. Regression findings showed age and education did not seem to predict EM performance nor modulate association between ALZ status and EM. Another explanation would be that age differed between ALZ groups, indicating that ALZ+ individuals had thinner cortex because they harboured amyloid in the neocortex for a longer period of time. However, age did not account for the observed difference in EM performance across ALZ groups, making this hypothesis less likely. What is more, both ALZ and PiB seemed to have similar effects on EM, as shown by their similar standardized β , suggesting that these two biomarkers reflect two different mechanisms that act together to alter cognition. Findings from a previously published study

also suggest amyloid does not produce a specific neuroanatomical degenerative pattern, and rather that the latter results from other pathophysiological processes (Whitwell et al., 2013).

What is more, regression analysis findings show that TIV did not predict nor impact EM performance. There was also no significant difference in EM performance between two TIV groups, though amyloid load is heavier in those with higher TIV. The latter may be explained by the fact that higher TIV should logically accumulate a heavier amyloid load. Indeed, one study showed higher temporal lobe volume was associated with more amyloid- β (Gaël Chételat et al., 2010), and suggested that this may be owed to inflammation. We believe this may just be coincidental, as TIV alone did not seem to impact cognition. Furthermore, our results show the proportion of women was significantly higher amongst those with low TIV. This did not come as a surprise, as a meta-analysis studying sex differences in brain structures showed men are expected to have a larger TIV than women (Ruigrok et al., 2014). Other hypothesis to explain this finding, as one may argue that TIV is an already widely accepted marker of BR is that TIV does not account for the folding of the grey matter parenchyma on the surface of the brain (Toro et al., 2008), making it less prone to correlate with cognition in the presence of slight changes in reserve occurring during the early phases of preclinical AD.

EF are also known to be affected early in the course of AD (Blacker et al., 2007). However, EF scores were not different across ALZ groups. Studies show mixed results concerning association between EF and CoT. Indeed, a recent study showed cortical thinning was associated with more prominent memory decline over time in elderly with subjective cognitive decline and MCI-AD converters, but not with more prominent EF decline

(Verfaillie et al., 2018). Likewise, performance on TMT has been reported to be associated with gray matter volume of the occipital and cerebellar regions (Ruscheweyh et al., 2013), which were not represented in ALZ regions, because multiple cognitive functions such as EF and visuospatial functions are necessary to complete the TMT. As a result, ALZ may not be the most specific nor sensitive test to detect early EF changes in the course of AD. A small TIV was not associated with poorer EF performance either. Regression analyses also showed EF performance was predicted by PiB, age and education, but not by ALZ or TIV.

Having established the relationship between PiB, ALZ and cognition, we next examined whether ALZ could be used as a surrogate for brain reserve. Results showed there was a difference in EM score across PiB groups when all participants were considered, but not when ALZ- participants were exclusively considered. This suggests that thicker cortices in ALZ regions may sustain cognitive performance in the presence of high amyloid burden, as ALZ- subjects with high amyloid performed equally to those with low amyloid. One hypothesis for this finding could be that thicker cortex in ALZ regions, which we show could be a proxy for BR, confers one the ability to cope with more AD pathology, and thus confers resilience (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). Previous studies have shown the impact of two main types of reserve on clinical expression of AD, namely cognitive reserve (CR) and brain reserve (BR). Indeed, educational and occupational attainment are commonly used proxies for CR (Stern et al., 1994). Conversely, postmortem pathology and *in vivo* imaging studies have both shown anatomical measures such as total brain volume may alter clinical expression of AD by conferring both resistance and resilience to accumulation of amyloid, and this is referred to as BR (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018; Erten-Lyons et al., 2009). Although BR is sometimes viewed as a static concept, we believe

BR is rather dynamic, especially when considering relatively neuroplastic areas of the brain such as the ones implicated in early AD (Mesulam, 1998; Stern et al., 2018). Indeed, these regions undergo neurogenesis throughout life (Kempermann et al., 2018), and are influenced by several factors including diet, and exercise (Kuipers et al., 2014; Valero, Paris, & Sierra, 2016).

Furthermore, regression analysis results and Pearson correlation showed that education and ALZ were not associated to one another and did not impact cognition in a similar manner, one affecting EM and the other affecting EF. This underlines CR and BR likely reflect two different types of reserve. We further believe ALZ is a better *in vivo* marker of brain reserve than TIV, as it allows selection of regions that are affected early in the course of AD. An alternative explanation could be that regional CoT is not a global brain reserve marker, and thus only protects brain networks implicated in EM. This could explain why PiB and ALZ do not impact EM in the same way.

CoT is thought to reflect the loss of large neurons population (Terry et al., 1987), as well as synaptic boutons (Masliah et al., 1993), and hence could reflect neurodegenerative processes occurring early in the course of AD.

An alternative explanation is that lifetime attainment of a certain CoT reflects neurodevelopmental processes which themselves are important aspects of BR (Karama et al., 2014). PiB reflects accumulation of amyloid, which has been hypothesized to be the main causative factor in AD (J. Hardy & Allsop, 1991; Jack et al., 2010), and it has been a dominant hypothesis in the field that amyloid directly leads to neurodegenerative processes

seen in AD, and as such, to expression of clinical dementia (Jack et al., 2010). However, several studies have demonstrated that clinical expression of dementia rather results from interactions between amyloid accumulation and other processes, including white matter hyperintensities (Snowdon et al., 1997) and cerebral atrophy (Savva et al., 2009). Our results support the hypothesis that there may be two or more different processes involved in cognitive performance in aging, as both ALZ and PiB were found to be associated with EM score without being correlated to one another. This finding underlines the importance of including other biomarkers than PiB in AD studies, as they likely reflect different pathophysiological changes occurring in the preclinical phase.

Several limitations in this study deserve mention. The current results are cross-sectional rather than longitudinal. It is possible that ALZ- individuals are less advanced on a degenerative course than those with thin cortex in ALZ regions: our ongoing longitudinal analysis will clarify that hypothesis. ATN classification (Jack Jr. et al., 2018) was not used in our study firstly because we did not have tau markers readily available at the time of data collection, and secondly because we believe we must look beyond A β -centric hypotheses to better understand pathophysiological concepts in AD.

In conclusion, thick cortex could represent a marker of BR, and thus may contribute to relative preservation of cognitive performance in the presence of accumulating amyloid. ALZ is an emerging *in vivo* biomarker, as it correlates with early EM changes whereas a global measure such as TIV does not. ALZ and PiB were not associated to one another, but both had similar impact on EM performance, indicating both may represent independent processes associated with cognitive aging. These results do not fit well in the ATN

classification, according to which positive amyloid biomarkers are necessary to be part of the AD spectrum, regardless of the presence of neurodegeneration (Jack Jr. et al., 2018). The proposed framework for clinical research may thus be premature, especially as the relative dynamics of biomarkers in the preclinical phase of AD may not be fully understood. Acknowledging the role of other pathophysiological processes leading to AD must be reinforced, and more efforts and time should be invested in defining these other pathophysiological processes, as well as their role in the expression of AD

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by Canadian Institutes of Health Research (CIHR, MOP123376), the Institutes of Aging (IA0120269), Fonds de recherche Santé Québec (FRQS, 257384), and the Centre de Recherche Médicale de l'Université de Sherbrooke (CRMUS)

CONFLICT OF INTEREST/DISCLOSURES

The authors have no conflict of interest to report

REFERENCES

- Abbott, A. (2018). Is “friendly fire” in the brain provoking Alzheimer’s disease? news-feature. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-04930-7>
- Ad-Dab’bagh, Y., Lyttelton, O., Muehlboeck, J. S., Lepage, C., Einarson, D., Mok, K., ... Fombonne, E. (2006). The CIVET image-processing environment: a fully automated comprehensive pipeline for anatomical neuroimaging research. In *Proceedings of the 12th annual meeting of the organization for human brain mapping* (p. 2266). Florence, Italy.
- Ad-Dab’bagh, Y., Singh, V., Robbins, S., Lerch, J., Lyttelton, O., Fombonne, E., & Evans, A. C. (2005). Native space cortical thickness measurement and the absence of correlation to cerebral volume. In *Proceedings of the 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Toronto*.
- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., ... Coray, T. W. (2000). Inflammation and Alzheimer’s disease Neuroinflammation. *Neurobiol Aging*.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- ALBERT, M. S., MOSS, M. B., TANZI, R., & JONES, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 631–639.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association. *DSM*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., & Buckner, R. L. (2010). Evidence for the default network’s role in spontaneous cognition. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00830.2009>
- Arenaza-Urquijo, E. M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303>
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., & Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer’s disease. *Neurology*, 42(3), 631–631. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.3.631>
- Arriagada, P. V., Marzloff, K., & Hyman, B. T. (1992). Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer’s disease. *Neurology*, 42(9), 1681–1688. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.9.1681>
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O’Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005>
- Author, T., Hardy, J., Selkoe, D. J., Hardy1, J., & Selkoe2, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer’s Disease: Progress and Problems on the Road to The Amyloid Hypothesis of Alzheim Progress and Problems on the Road to. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Bakkour, A., Morris, J. C., & Dickerson, B. C. (2009a). The cortical signature of prodromal AD: Regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*, 72(12), 1048–1055.

- <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340981.97664.2f>
- Bakkour, A., Morris, J. C., & Dickerson, B. C. (2009b). The cortical signature of prodromal AD. *Neurology*, 72(12), 1048 LP – 1055. Retrieved from <http://n.neurology.org/content/72/12/1048.abstract>
- Balasubramanian, A. B., Kawas, C. H., Peltz, C. B., Brookmeyer, R., & Corrada, M. M. (2012). Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*, 79(9), 915–921. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fc77>
- Ballatore, C., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 663–672. <https://doi.org/10.1038/nrn2194>
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Kelly, J. F., Aggarwal, N. T., Shah, R. C., & Wilson, R. S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 66(12), 1837–1844. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6>
- Bennett, David A., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Schneider, J. A. (2012). Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.23654>
- Bischof, G. N., Jessen, F., Fliessbach, K., Dronse, J., Hammes, J., Neumaier, B., ... van Eimeren, T. (2016). Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. <https://doi.org/10.1002/acn3.339>
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., & al, et. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of Neurology*, 64(6), 862–871. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.6.862>
- Blennow, K., Leon, M. J. De, & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer ' s disease. *Lancet*, 368, 387–403. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69113-7](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69113-7)
- Blumenfeld, H. (2010). Neuroanatomy through clinical cases, with sylvius 4.
- Borenstein Graves, A., Mortimer, J. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., McCurry, S. M., Schellenberg, G. D., & Larson, E. B. (2001). Head circumference and incident alzheimer's disease: Modification by apolipoprotein E. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.8.1453>
- Boucher, M., Whitesides, S., & Evans, A. (2009). Depth potential function for folding pattern representation, registration and analysis. *Medical Image Analysis*, 13(2), 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.09.001>
- Boyle, P. A., Yu, L., Leurgans, S. E., Wilson, R. S., Brookmeyer, R., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2019). Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.25380>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*.
- Brenowitz, W. D., Monsell, S. E., Schmitt, F. A., Kukull, W. A., & Nelson, P. T. (2014). Hippocampal sclerosis of aging is a key alzheimer's disease mimic: Clinical-pathologic correlations and comparisons with both alzheimer's disease and non-tauopathic frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-131880>
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M., & Rose, T. L. (1982). Screening Tests for Geriatric Depression. *Clinical Gerontologist*, 1(1), 37–43.

- https://doi.org/10.1300/J018v01n01_06
- Bu, X. L., Yao, X. Q., Jiao, S. S., Zeng, F., Liu, Y. H., Xiang, Y., ... Wang, Y. J. (2015). A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.12477>
- Buchman, A. S., Yu, L., Wilson, R. S., Lim, A., Dawe, R. J., Gaiteri, C., ... Bennett, D. A. (2019). Physical activity, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006954>
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(34), 7709 LP – 7717. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/25/34/7709.abstract>
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1>
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2017). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.4756>
- Chételat, G., Desgranges, B., De la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055847.17752.E6>
- Chételat, Gaël. (2013). Alzheimer disease: Aβ-independent processes-rethinking preclinical AD. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.21>
- Chételat, Gaël, Villemagne, V. L., Pike, K. E., Baron, J. C., Bourgeat, P., Jones, G., ... Rowe, C. C. (2010). Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awq187>
- Chong, M. S., & Sahadevan, S. (2005). Preclinical Alzheimer's disease: Diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70168-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70168-X)
- Clément, F., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080260>
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject Registration fo MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space. *Journal of Computer Assisted Tomography*. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.4.433>
- Cotman, C. W., & Anderson, a J. (1995). A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 10(1), 19–45. <https://doi.org/10.1007/BF02740836>
- Crystal, H., Dickson, D., Fuld, P., Masur, D., Scott, R., Mehler, M., ... Wolfson, L. (1988). Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology*, 38(11), 1682–1687. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.11.1682>
- Currie, S., Hoggard, N., Craven, I. J., Hadjivassiliou, M., & Wilkinson, I. D. (2013). Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal*. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131342>
- Dani, M., Brooks, D. J., & Edison, P. (2017). Suspected non-Alzheimer's pathology – Is it non-

- Alzheimer's or non-amyloid? *Ageing Research Reviews*, 36(Supplement C), 20–31.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.02.003>
- Davatzikos, C., Bhatt, P., Shaw, L. M., Batmanghelich, K. N., & Trojanowski, J. Q. (2011). Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.023>
- Davatzikos, C., Xu, F., An, Y., Fan, Y., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal progression of Alzheimers-like patterns of atrophy in normal older adults: The SPARE-AD index. *Brain*, 132(8), 2026–2035. <https://doi.org/10.1093/brain/awp091>
- Davis, D. G., Schmitt, F. A., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(4), 376–388. <https://doi.org/10.1097/00005072-199904000-00008>
- De La Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00683-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00683-0)
- De la Torre, J. C., Kalaria, R. N., Nakajima, K., & Nagata, K. (2002). Alzheimer's disease: Vascular etiology and pathology. *Ann NY Acad Sci*, 977, 1–526.
- de Leon, M. J., Pirraglia, E., Osorio, R. S., Glodzik, L., Saint-Louis, L., Kim, H. J., ... Blennow, K. (2018). The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid A β 42 and tau in preclinical Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191240>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). California Verbal Learning Test – second edition. Adult version. Manual. *Test*.
- Delis, D., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS). *Canadian Journal of School Psychology*, 20(1–2), 117–128.
<https://doi.org/10.1177/0829573506295469>
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., ... Buckner, R. L. (2009). The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex*, 19(3), 497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>
- Dickerson, B. C., & Wolk, D. A. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, 78(2), 84–90.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efc6c>
- Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., ... Mohs, R. (2013). A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 369(4), 341–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951>
- Drachman, D. A. (2014). The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(3), 372–380.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.003>
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., ... Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Erten-Lyons D, Jacobson A, Kramer P, Grupe A, K. J. (2010). The FAS gene, brain volume, and

- disease progression in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(2), 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.05.663>
- Erten-Lyons, D., Woltjer, R. L., Dodge, H., Nixon, R., Vorobik, R., Calvert, J. F., ... Kaye, J. (2009). Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 72(4), 354 LP – 360. Retrieved from <http://n.neurology.org/content/72/4/354.abstract>
- Esiri, M. M., & Chance, S. A. (2012). Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/alzrt105>
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., García-Lorenzo, D., Fonov, V., Pruessner, J. C., & Collins, D. L. (2013). Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.058>
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1995). The mind's eye—recuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1025>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fratiglioni, L., Wang, H. X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: A community-based longitudinal study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9)
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Larson, E. B., Wenzlow, A., Bowen, J. D., & McCormick, W. C. (1996). Head circumference as a measure of cognitive reserve association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.86>
- Guo, J. L., & Lee, V. M. Y. (2011). Seeding of normal tau by pathological tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.209296>
- Hachinski, V. (2019). Dementia: new vistas and opportunities. *Neurological Sciences*, 1–5.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, 48(2), 371–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>
- Ihara, R., Iwata, A., Suzuki, K., Ikeuchi, T., Kuwano, R., & Iwatsubo, T. (2018). Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.004>
- Imbimbo, B. P., & Giardina, G. A. M. (2011). -Secretase Inhibitors and Modulators for the Treatment of Alzheimer's Disease: Disappointments and Hopes. *Current Topics in*

- Medicinal Chemistry*, 11, 1555–1570. <https://doi.org/10.2174/156802611795860942>
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., Evans, A. C., Weiner, M. W., ... Furst, A. J. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms11934>
- Iturria-Medina, Yasser, Carbonell, F. M., Sotero, R. C., Chouinard-Decorte, F., & Evans, A. C. (2017). Multifactorial causal model of brain (dis)organization and therapeutic intervention: Application to Alzheimer's disease. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.058>
- Jack Jr., C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Chételat, G., Dickson, D., Fagan, A. M., Frisoni, G. B., ... Vos, S. J. B. (2016). Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology-concept and controversy. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.251>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., ... Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 71(6), 765–775. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
- James, B. D., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Trojanowski, J. Q., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2016). TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/aww224>
- Jarrett, J. T., Berger, E. P., & Lansbury, P. T. (1993). The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 32(18), 4693–4697. <https://doi.org/10.1021/bi00069a001>
- Jim Nikelski, Howard Chertkow, A. C. E. (2012). Running with the Beagle: A Multi-Modal, Integrative Image Processing Pipeline Specialized for the Processing of Elderly Brain. *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012)*, Poster presented at the 6th Human Amyloid Imaging.
- Johnson, K. A., Jones, K., Holman, B. L., Becker, J. A., Spiers, P. A., Satlin, A., & Albert, M. S. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.6.1563>
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Liesinger, A. M., ... Dickson, D. W. (2015). TAR DNA-binding protein 43 and pathological subtype of Alzheimer's disease impact clinical features. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24493>

- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Liesinger, A. M., ... Dickson, D. W. (2014). TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1269-z>
- June, S. K., Singh, V., Jun, K. L., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., ... Evans, A. C. (2005). Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *NeuroImage*, 27(1), 210–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.036>
- Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., ... Jack, C. R. (2012). APOE modifies the association between A β load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824365ab>
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
- Karama, S., Bastin, M. E., Murray, C., Royle, N. A., Penke, L., Muñoz Maniega, S., ... Deary, I. J. (2014). Childhood cognitive ability accounts for associations between cognitive ability and brain cortical thickness in old age. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.64>
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., ... Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23(2), 138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., ... Frisén, J. (2018). Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nägren, K., Savisto, N., Oikonen, V., ... Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21212>
- Khan, T. K. (2018). An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00275>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., ... Långström, B. (2004). Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306–319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Knopman, D. S., Haeblerlein, S. B., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Kerchner, G., Margolin, R., ... Siemers, E. (2018). The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer's disease: Perspectives from the Research Roundtable. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.002>
- Kuipers, S. D., Bramham, C. R., Cameron, H. A., Fitzsimons, C. P., Korosi, A., & Lucassen, P. J. (2014). Environmental Control of Adult Neurogenesis: From Hippocampal Homeostasis to Behavior and Disease. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2014/808643>
- Landau, S. M., Horng, A., Fero, A., & Jagust, W. J. (2016). Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. *Neurology*, 86(15), 1377–1385. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002576>
- LaPoint, M. R., Chhatwal, J. P., Sepulcre, J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Schultz, A. P. (2017). The association between tau PET and retrospective cortical thinning in clinically

- normal elderly. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.049>
- Lee, H. G., Casadesus, G., Zhu, X., Takeda, A., Perry, G., & Smith, M. A. (2004). Challenging the amyloid cascade hypothesis: Senile plaques and amyloid- β as protective adaptations to Alzheimer disease. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1019, pp. 1–4). <https://doi.org/10.1196/annals.1297.001>
- Lerch, J. P., & Evans, A. C. (2005). Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *NeuroImage*, 24(1), 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.045>
- Lerch, J. P., Pruessner, J., Zijdenbos, A. P., Collins, D. L., Teipel, S. J., Hampel, H., & Evans, A. C. (2008). Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013>
- Letenneur, L., Dartigues, J. F., Zarrouk, M., Commenges, D., & Barberger-Gateau, P. (1995). Social and Leisure Activities and Risk of Dementia: A Prospective Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb06093.x>
- Lucignani, G., Paganelli, G., & Bombardieri, E. (2004). The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nuclear Medicine Communications*. <https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000134329.30912.49>
- Lyttelton, O., Boucher, M., Robbins, S., & Evans, A. (2007). An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. *NeuroImage*, 34(4), 1535–1544. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.041>
- MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., & Evans, A. C. (2000). Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *NeuroImage*, 12(3), 340–356. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0534>
- Marquine, M. J., Segawa, E., Wilson, R. S., Bennett, D. A., & Barnes, L. L. (2012). Association between cognitive activity and cognitive function in older hispanics. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S135561771200080X>
- Marsh, S. E., Abud, E. M., Lakatos, A., Karimzadeh, A., Yeung, S. T., Davtyan, H., ... Blurton-Jones, M. (2016). The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525466113>
- Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., DeTeresa, R., & Terry, R. D. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, 43(1), 192–197. https://doi.org/10.1212/WNL.43.1_Part_1.192
- Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., McKeith, I. G., Bond, J., & Brayne, C. (2008). Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: To what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01820.x>
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., ... Bateman, R. J. (2010). Decreased clearance of CNS β -amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*.

- <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*.
<https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.410420114>
- Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*.
<https://doi.org/10.1186/s40478-014-0135-5>
- Morris, J. C., Storandt, M., McKeel, D. W., Rubin, E. H., Price, J. L., Grant, E. A., & Berg, L. (1996). Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*.
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.707>
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*.
- Mortimer, J. A., & Stern, Y. (2019). Physical exercise and activity may be important in reducing dementia risk at any age. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006935>
- Mosconi, L., Perani, D., Sorbi, S., Herholz, K., Nacmias, B., Holthoff, V., ... Pupi, A. (2004). MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000147469.18313.3B>
- Mueller, S. G., Weiner, M. W., Thal, L. J., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jagust, W., ... Beckett, L. (2005). Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's & Dementia*, 1(1), 55–66.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2005.06.003>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet (London, England)*.
- Nicoll, J. A. R., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., Markham, H., & Weller, R. O. (2003). Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: A case report. *Nature Medicine*, 9(4), 448–452. <https://doi.org/10.1038/nm840>
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Nägren, K., ... Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative mci to ad over 3 years: An c-pib pet study symbol. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23564>
- Ossenkoppele, R., WJ, J., GD, R., & al, et. (2015). Prevalence of amyloid pet positivity in dementia syndromes: A meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1939–1950. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.4669>
- Ossenkoppele, Rik, Schonhaut, D. R., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ghosh, P. M., ...

- Rabinovici, G. D. (2015). Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24321>
- Ossenkoppele, Rik, Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., ... Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/aww027>
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
- Pao, W. C., Dickson, D. W., Crook, J. E., Finch, N. A., Rademakers, R., & Graff-Radford, N. R. (2011). Hippocampal sclerosis in the elderly: Genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31820f8f50>
- Paradise, M., Seruga, A., Crawford, J. D., Chaganti, J., Thalamuthu, A., Kochan, N. A., ... Sachdev, P. S. (2018). The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9883-3>
- Poirier, J., & Gauthier, S. (2016). *Alzheimer's Disease: The Complete Introduction*. ReadHowYouWant.com, Limited. Retrieved from https://books.google.ca/books?id=51U_MQAACAAJ
- Pooley, R. a. (2005). Physics tutorial for residents: Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* <https://doi.org/10.1148/rg.254055027>
- Price, J. L., McKeel, D. W., Buckles, V. D., Roe, C. M., Xiong, C., Grundman, M., ... Morris, J. C. (2009). Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1026–1036. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002>
- Quiroz, Y., Stern, C., Reiman, E., Brickhouse, M., Moreno, S., Henao, E., ... Dickerson, B. (2011). Cortical signature of alzheimer's disease-related thinning in presymptomatic presenilin-1 mutation carriers. *Alzheimer's & Dementia*, 7(4), S7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.016>
- Reas, E. T., Laughlin, G. A., Bergstrom, J., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & McEvoy, L. K. (2017). Effects of Sex and Education on Cognitive Change Over a 27-Year Period in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.008>
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., ... Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21904>
- Rinne, J. O., Brooks, D. J., Rossor, M. N., Fox, N. C., Bullock, R., Klunk, W. E., ... Grundman, M. (2010). 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid- β load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *The Lancet Neurology*, 9(4), 363–372. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70043-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70043-0)
- Robbins, S. M. (2003). Anatomical Standardization of the Human Brain in Euclidean 3-Space and on the Cortical 2-Manifold. # Thesis, (October).

- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., ... Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718–1725. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea>
- Rowe, C. C., & Villemagne, V. L. (2013). Brain amyloid imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.076315>
- Roy, S., Zhang, B., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2005). Axonal transport defects: A common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0952-x>
- Ruigrok, A. N. V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>
- Ruscheweyh, R., Deppe, M., Lohmann, H., Wersching, H., Korsukewitz, C., Duning, T., ... Knecht, S. (2013). Executive performance is related to regional gray matter volume in healthy older individuals. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3333–3346. <https://doi.org/10.1002/hbm.22146>
- Russo, M. J., Campos, J., Vázquez, S., Sevlever, G., Allegri, R. F., the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, , ... Ravdin, L. (2017). Adding Recognition Discriminability Index to the Delayed Recall Is Useful to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 46. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00046>
- Saint-Aubert, L., Lemoine, L., Chiotis, K., Leuzy, A., Rodriguez-Vieitez, E., & Nordberg, A. (2017). Tau PET imaging: present and future directions. *Molecular Neurodegeneration*. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0162-3>
- Salter, M. W., & Stevens, B. (2017). Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/nm.4397>
- SantaCruz, K. S., Sonnen, J. a., Pezhouh, M. K., Desrosiers, M. F., Nelson, P. T., & Tyas, S. L. (2011). Alzheimer Disease Pathology in Subjects Without Dementia in 2 Studies of Aging. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(10), 832–840. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31822e8ae9>
- Savva, G. M., Wharton, S. B., Ince, P. G., Forster, G., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Age, Neuropathology, and Dementia. *New England Journal of Medicine*, 360(22), 2302–2309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806142>
- Scheibel, M., Lindsay, R., Tomiyasu, U., & Scheibel, A. (1975). Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Experimental ...*, 403(3), 392–403. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(75\)90072-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90072-2)
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*. Western Psychological Services Los Angeles, CA.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21706>
- Schofield, P. W., Logroscino, G., Andrews, H. F., Albert, S., & Stern, Y. (1997). An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*, 49(1), 30–37. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.1.30>

- Schofield, Peter W., Stern, Y., Mosesson, R. E., & Mayeux, R. (1995). The Age at Onset of Alzheimer's Disease and an Intracranial Area Measurement: A Relationship. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250103019>
- Schweizer, T. A., Ware, J., Fischer, C. E., Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.009>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(11), 2885–2893. <https://doi.org/10.1093/brain/awl256>
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease: The Nun Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277(10), 813–817. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213815.20177.19>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., ... Vuoksimaa, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271(13), 1004–1010. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510370056032>
- Stomrud, E., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2015). Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: A prospective 9-year study. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1(4), 403–411. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.09.002>
- Su, J. H., Anderson, A. J., Cribbs, D. H., Tu, C., Tong, L., Kesslack, P., & Cotman, C. W. (2003). Fas and Fas Ligand are associated with neuritic degeneration in the AD brain and participate in β -amyloid-induced neuronal death. *Neurobiology of Disease*, 12(3), 182–193. [https://doi.org/10.1016/S0969-9961\(02\)00019-0](https://doi.org/10.1016/S0969-9961(02)00019-0)
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.916>
- Tardif, C. L., Steele, C. J., Lampe, L., Bazin, P. L., Ragert, P., Villringer, A., & Gauthier, C. J. (2017). Investigation of the confounding effects of vasculature and metabolism on

- computational anatomy studies. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.025>
- Taylor, J., & Chung, M. K. (2004). Diffusion Smoothing on Brain Surface via Finite Element Method. *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (IEEE Cat No. 04EX821)*, (3), 432–435. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2004.1398567>
- Terry, R. D., DeTeresa, R., & Hansen, L. A. (1987). Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Annals of Neurology*, *21*(6), 530–539. <https://doi.org/10.1002/ana.410210603>
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., ... Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*.
<https://doi.org/10.1002/ana.410300410>
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G., ... St. George-Hyslop, P. H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, *46*(3), 661–665.
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.661>
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *NeuroImage*, *23*(1), 84–97.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.007>
- Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1968). Observations on the brains of non-demented old people. *Journal of the Neurological Sciences*, *7*(2), 331–356.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-510X\(68\)90154-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-510X(68)90154-8)
- Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2008). Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm261>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, *15*(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Valero, J., Paris, I., & Sierra, A. (2016). Lifestyle Shapes the Dialogue between Environment, Microglia, and Adult Neurogenesis. *ACS Chemical Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00009>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., ... GREMEM. (2004). L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage* (pp. 25–47).
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Van Loenhoud, A. C., Groot, C., Vogel, J. W., Van Der Flier, W. M., & Ossenkoppele, R. (2018). Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? Rik Ossenkoppele. *Alzheimer's Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0408-5>
- van Loenhoud, A. C., van der Flier, W. M., Wink, A. M., Dicks, E., Groot, C., Twisk, J., ... Ossenkoppele, R. (2019). Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease. *Neurology*, *93*(4), e334 LP-e346. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007821>
- Verfaillie, S. C. J., Slot, R. E., Tijms, B. M., Bouwman, F., Benedictus, M. R., Overbeek, J. M., ... van der Flier, W. M. (2018). Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiology of Aging*, *61*, 238–244.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.009>

- Villain, N., Chételat, G., Grassiot, B., Bourgeat, P., Jones, G., Ellis, K. A., ... Villemagne, V. L. (2012). Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*, 135(7), 2126–2139. <https://doi.org/10.1093/brain/aws125>
- Villeneuve, S., Rabinovici, G. D., Cohn-Sheehy, B. I., Madison, C., Ayakta, N., Ghosh, P. M., ... Jagust, W. (2015). Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: Statistical and pathological evaluation. *Brain*, 138(7), 2020–2033. <https://doi.org/10.1093/brain/awv112>
- Walsh, D. M., & Selkoe, D. J. (2004). Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.010>
- Wang, L., Benzinger, T. L., Hassenstab, J., Blazey, T., Owen, C., Liu, J., ... Ances, B. M. (2015). Spatially distinct atrophy is linked to ??-amyloid and tau in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 84(12), 1254–1260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001401>
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
- Wechsler, D. (1945). A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *The Journal of Psychology*, 19(1), 87–95. <https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., Mohs, R. C., & Heyman, A. (1992). Detection and Staging of Dementia in Alzheimer's Disease: Use of the Neuropsychological Measures Developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 49(5), 448–452. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530290030008>
- Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Lowe, V. J., Gunter, J. L., ... Jack, C. R. (2013). Does amyloid deposition produce a specific atrophic signature in cognitively normal subjects? *NeuroImage: Clinical*. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.006>
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2012). Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f8c03>
- Zhou, L., Salvado, O., Dore, V., Bourgeat, P., Raniga, P., Macaulay, S. L., ... Fripp, J. (2014). MR-less surface-based amyloid assessment based on 11C PiB PET. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084777>
- Zigman, W. B., & Lott, I. T. (2007). Alzheimers disease in down syndrome: Neurobiology and risk. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20163>
- Zijdenbos, A., Forghani, R., & Evans, A. (1998). Automatic Quantification of MS Lesions in 3D MRI Brain Data Sets: Validation of INSECT. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, First Inte*, 439–448. <https://doi.org/10.1007/BFb0056229>
- Zimmer, E. R., Leuzy, A., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2014). Developments in Tau PET Imaging. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1017/cjn.2014.15>

Tables and Figures

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Subject group, n (%) or mean	All (n=116)	ALZ+ (n=19)	ALZ- (n=97)	Effect size ^b
Age	73.2 (6.3)	77.8 (7.9) ^a	72.4 (5.6) ^a	0.901
Female (%)	74.14%	57.89%	77.32%	0.449
Education	13.91 (3.35)	15.21 (4.02)	13.66 (3.17)	0.443
MoCAc	27.38 (1.92)	27.05 (2.12)	27.44 (1.88)	0.203
PiB SUVR	1.25 (0.17)	1.28 (0.15)	1.24 (0.17)	0.237
RAVLT Delayed Free Recall	11.52 (2.46)	10.21 (2.70) ^a	11.77 (2.34) ^a	0.650
Trail Making Test	103.04 (45.08)	107.16 (72.93)	102.23 (37.78)	0.109

Abbreviation: ALZ+ = CoT 1 S.D. below average; ALZ- = remaining subjects; MoCAc = Montreal Cognitive Assessment corrected for education; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

^a $p < 0.05$

^b Effect size (ES) was estimated using Cohen's d , except for variable "Female (%)" for which phi ϕ was used to estimate ES. ES are reported in absolute values.

Table 2. Analysis of demographic and clinical characteristics

Characteristic	Low TIV (<i>n</i> =21)	High TIV (<i>n</i> =95)	Independent sample t-test <i>p</i> value	Effect size ^b
Age	73.05 (6.96)	73.37 (6.21)	0.834	0.049
Female	74.14%	69.47%	95.24%	--
Education	12.86 (3.32)	14.15 (3.33)	0.111	0.389
MoCAc	27.81 (1.92)	27.28 (1.92)	0.258	0.282
PiB SUVR	1.19 (0.10)	1.26 (0.18)	0.045 ^a	0.412
RAVLT Delayed Free Recall	12.05 (2.54)	11.40 (2.44)	0.277	0.261
Trail Making Test	98.76 (30.66)	103.99 (47.54)	0.631	0.131

^a $p < 0.05$

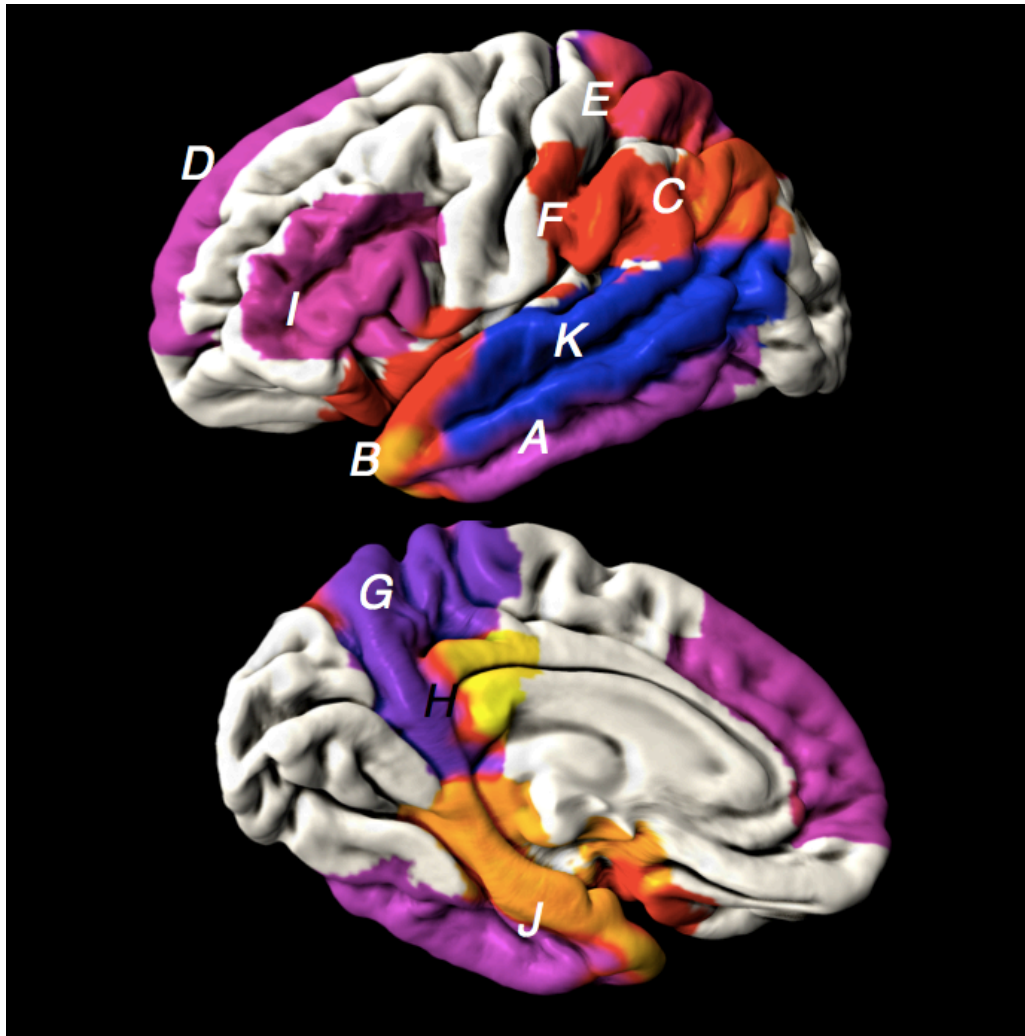
Global CoT+ = CoT 1S.D below average CoT in 120 cortical regions; Global CoT- = remaining subjects; MoCAc = Montreal Cognitive Assessment corrected for education; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

^b ES values are given in absolute values

Table 3. Regression Analysis Results

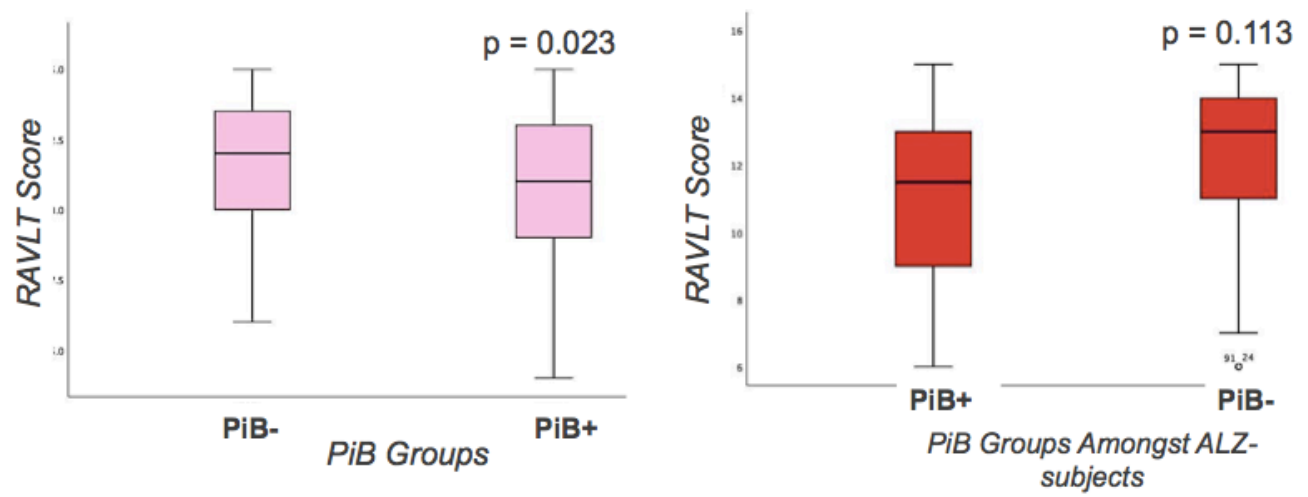
Model	EM performance (Model <i>p</i> values and Cohen's <i>f</i> ² , variable's individual <i>p</i> values)	EF performance (Model <i>p</i> values and Cohen's <i>f</i> ² , variable's individual <i>p</i> values)
ALZ status + age model	$p=0.015$ $f^2=0.0776$	$p=0.002$ $f^2=0.114$
	ALZ: $p<0.05$	ALZ: $p=0.486$
	Age: $p=0.164$	Age: $p<0.01$
ALZ status + age + PiB	$p=0.001$ $f^2=0.156$	$p<0.001$ $f^2=0.196$
	ALZ: $p<0.05$	ALZ: $p=0.529$
	Age: $p=0.736$	Age: $p<0.05$
	PiB: $p<0.01$	PiB: $p<0.01$
ALZ status + age + PiB + education + model	$p=0.003$ $f^2=0.156$	$p<0.001$ $f^2=0.244$
	ALZ: $p<0.05$	ALZ: $p=0.748$
	Age: $p=0.737$	Age: $p<0.05$
	PiB: $p<0.01$	PiB: $p<0.01$
	Education: $p=0.984$	Education: $p<0.05$

Figure 1. ALZ Regions



Alzheimer Signature Regions – A: Inferior temporal gyrus; B: Temporal pole; C: Angular gyrus; D: Superior frontal gyrus; E: Superior parietal lobule; F: Supramarginal gyrus; G: Precuneus; H: Posterior cingulate cortex; I: Inferior frontal gyrus; J: Parahippocampal gyrus; K: Medial temporal gyrus

Figure 2. EM performance according to PiB classification amongst all subjects VS amongst ALZ- subjects exclusively



Discussion

4.1 Épaisseur corticale, volume intracrânien total et fonctions cognitives

4.1.1 Association entre l'EC et la ME

Des études ont par le passé montré qu'une faible épaisseur corticale est associée à un moins bon score de ME, tout particulièrement tel que mesuré par le RAVLT (Verfaillie et al., 2018). Le choix du RAVLT comme test de ME s'est fait tout naturellement puisqu'il constitue un excellent prédicteur de l'issue clinique autant chez des individus au stade préclinique que TCL (Russo et al., 2017; Tierney et al., 1996; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1992). Les résultats obtenus sont concordants avec ce qui a déjà été présenté dans la littérature (Dickerson et al., 2009; Verfaillie et al., 2018), puisque le groupe ALZ+, arborant une faible EC, avait un score au RAVLT moindre que les individus ALZ-, dont l'EC était préservée ($p < 0.05$) (voir **figure 5**).

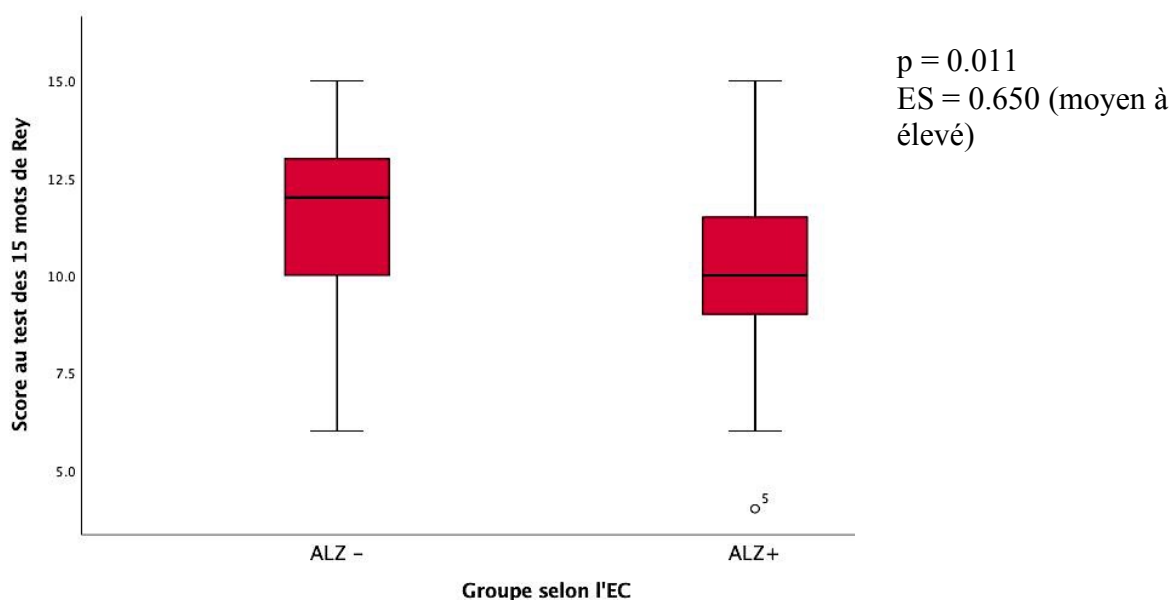


Figure 5 On note que cette figure que les individus ALZ+ ayant une plus faible épaisseur corticale ont tendance à moins bien performer au test des 15 mots de Rey, qui évalue la mémoire épisodique. Le fait d'avoir une mince EC dans les 11 régions corticales ALZ serait donc associée à une performance moindre en ce qui concerne la mémoire épisodique.

Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer ces différences de ME chez des individus autrement considérés comme cognitivement intacts. En effet, cette différence pourrait refléter un phénomène de neurodégénérescence précoce. Une autre hypothèse serait que certains individus avec un cortex aminci de manière constitutionnelle dans les régions ALZ présentent une plus faible performance aux tests de ME, sans toutefois que ces individus soient sur une trajectoire de détérioration cognitive (Karama et al., 2014). Ce concept selon lequel l'épaisseur corticale pourrait refléter davantage le développement cérébral maximal atteint à l'aube de l'âge adulte sera discuté sous peu. Par ailleurs, les résultats montrent que bien qu'il existe une différence de ME parmi les groupes ALZ, cette différence n'est pas présente lorsqu'on prend l'EC moyenne des 120 régions d'intérêt ni lorsqu'on compare les deux groupes de TIV selon la même méthodologie que celle utilisée pour les groupes ALZ. Cela pourrait suggérer que la mesure ALZ, qui constitue une mesure dérivée d'une approche se basant à la fois sur les données probantes et sur les hypothèses posées au préalable, est en mesure de détecter la variabilité au sein de notre cohorte de gens cognitivement sains, alors qu'une mesure plus globale comme le TIV n'est pas en mesure de le faire.

Ensuite, les résultats de l'analyse de régression ayant comme variable dépendante les scores de ME viennent réitérer l'importance de l'effet de la mesure ALZ sur les scores de ME. En effet, la mesure ALZ, de même que le PiB, exercent un effet similaire les scores de ME, tels que le montre leurs coefficients β standardisés similaires. Cela suggère que tous deux ont un effet sur la ME d'ordre similaire, mais dont l'origine pathophysiologique diffère, puisque l'ajout du PiB dans le modèle de régression n'est pas venu moduler l'effet de ALZ sur la ME. Les résultats montrent également que l'âge et l'éducation n'exercent quant à eux aucun effet significatif sur les scores de ME. Ces résultats sont importants, puisqu'il y avait une différence d'âge entre nos deux groupes ALZ. Le groupe ALZ+ était en effet composé d'individus plus âgés, donc ayant potentiellement accumulé davantage de pathologie au niveau du néocortex et subséquemment davantage subi les effets délétères de celles-ci. Ceci implique que ces individus pourraient théoriquement avoir subi un amincissement cortical plus important de par ces effets délétères. Toutefois, en montrant que c'est la mesure ALZ et non pas l'âge qui a un effet sur les scores de ME, et que l'ajout

de l'âge dans le modèle n'a pas modifié l'effet d'ALZ sur les scores de ME, l'hypothèse selon laquelle l'amincissement cortical est le résultat d'un phénomène d'accumulation amyloïde se voit être beaucoup moins plausible. De plus, notons qu'au moins une étude antérieure a suggéré que la pathologie amyloïde n'est pas à l'origine d'un processus de neurodégénérescence neuro-anatomique spécifique (Whitwell et al., 2013), et que toute cohorte de MA peu importe le stade (c.-à-d. du stade préclinique au stade de syndrome clinique de MA) comporte un groupe d'individus dits « *suspected non-Alzheimer's pathology* » (SNAP), qui cliniquement semblent être MA ou en voie d'être MA, mais qui n'arboient qu'un phénomène de neurodégénérescence sans présence de pathologie amyloïde (Dani, Brooks, & Edison, 2017; Jack et al., 2016, 2012). Bien que parfois considéré comme une classe à part, notons que le taux de conversion des individus TCL en MA parmi les individus arborant une évidence SNAP à l'imagerie in vivo est similaire à celui des individus arborant à la fois de la pathologie amyloïde et un phénomène de neurodégénérescence (A+N+), ou encore arborant seulement la pathologie amyloïde (A+N-) (Gaël Chételat, 2013). Par ailleurs, un groupe s'est récemment penché sur la place de la présence de protéine TDP-43 dans les structures limbiques (de l'anglais « *limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* » ou LATE), en présence ou non de sclérose de l'hippocampe dans les substrats pathophysiologiques pouvant mener au syndrome clinique de la MA (Nelson et al., 2019). En effet, des études rétrospectives ont permis de mettre en évidence que la présence de TPD-43 dans les structures limbiques pouvait mimer un syndrome clinique de MA, et que ce substrat est communément retrouvé en présence de substance amyloïde et d'enchevêtrements neurofibrillaires, ce qui pourrait contribuer à favoriser l'expression du syndrome clinique de la MA de manière significative (Brenowitz, Monsell, Schmitt, Kukull, & Nelson, 2014; Josephs et al., 2015, 2014; Pao et al., 2011). Cela réitère qu'au moins deux mécanismes pathophysiologiques sont en cours en même temps dans la détérioration cognitive notée chez ces individus.

4.1.2 Association entre le TIV et la ME

Le TIV, quant à lui, ne semble pas associé à la performance de ME. Tel que mentionné précédemment, il n'y avait pas de différence de ME entre les deux groupes de

TIV. Toutefois, le fardeau amyloïde était plus important chez ceux avec un TIV plus élevé que chez ceux avec un faible TIV. Ce résultat peut apparaître logique, puisqu'un individu avec un plus grand TIV pourrait être en mesure d'accumuler et d'accommoder un fardeau amyloïde plus important. Une étude a d'ailleurs montré qu'un lobe temporal plus volumineux permettait d'accumuler davantage de pathologie amyloïde (Gaël Chételat et al., 2010). Dans cette étude, les auteurs ont émis l'hypothèse que le lobe temporal était plus volumineux en raison d'un phénomène inflammatoire causé par la pathologie amyloïde qui conduisait à un léger oedème des régions en question. Suivant ces résultats, on peut se questionner à savoir si ALZ constitue réellement une mesure de réserve cérébrale pouvant être utilisée dans les stades précliniques, puisqu'aucune différence de ME n'est notée entre les deux groupes de TIV, un marqueur de réserve cérébrale pourtant largement accepté dans la communauté scientifique, et ce, malgré une différence d'accumulation de pathologie amyloïde entre les deux groupes de TIV. On pourrait penser que si le TIV ne constitue pas un marqueur de réserve cérébrale dans cette étude, il serait plutôt improbable que le marqueur ALZ puisse en être un. Toutefois, une différence significative au niveau de la performance de ME est tout de même notée au sein des groupes ALZ. Cela suggère indéniablement qu'une variabilité de performance au test de ME existe au sein de notre cohorte. Il serait improbable que cette différence ne résulte que d'une coïncidence, et qu'en réalité aucun impact ne soit noté au niveau de la cognition tel que le suggère l'absence de différence parmi les deux groupes de TIV. Ainsi, tel que mentionné précédemment, il existe une association entre l'épaisseur corticale et la ME. Bien qu'une relation causale n'ait pu être mise en évidence dans le cadre de ce mémoire, le fait d'avoir une importante épaisseur corticale pourrait être un facteur de protection dans la détérioration cognitive associée aux processus pathophysiologiques en cours dans la MA.

Dans un autre ordre d'idées, on remarque que la proportion de femmes est significativement plus importante parmi ceux avec un faible TIV. Cela n'est pas bien surprenant, car une méta-analyse se penchant sur les différences au niveau des structures cérébrales entre les deux sexes a montré que les hommes ont un TIV plus important que les femmes (Ruigrok et al., 2014). Il s'agit ici d'un autre argument en défaveur du TIV comme mesure de réserve cérébrale, puisque ce marqueur varie en fonction du sexe et qu'une

correction est donc requise afin de permettre l'utilisation du TIV à bon escient. Notons également qu'une mesure comme le TIV ne tient pas compte des gyri et sulci de la matière grise corticale à la surface cérébrale (Toro et al., 2008). Ce faisant, le TIV est probablement moins fortement corrélé avec la cognition en présence de légers changements tels que ceux qui seraient notés durant les phases précliniques de la MA. L'ensemble de ces facteurs suggèrent donc que le TIV, bien qu'il soit un marqueur de réserve cérébrale ayant fait ses preuves dans la littérature, est une mesure ayant ses limites et qui, dans le cadre de notre étude, n'a pas détecté une variabilité des scores de ME. D'autres études se penchant sur la détection précoce de détérioration cognitive au sein de cohortes cognitivement saines seraient requises pour valider nos résultats.

4.1.3 Association entre les mesures de réserve cérébrale et les FE

En ce qui concerne les fonctions exécutives, notons qu'elles sont également atteintes précocement dans la MA (Blacker et al., 2007). Toutefois, l'association entre les FE et l'amincissement cortical est plutôt controversée. En effet, une étude a montré que l'amincissement cortical était associé à un déclin de la mémoire plus important chez les individus avec des plaintes cognitives subjectives et chez les individus passant du stade TCL à MA, mais pas à un déclin plus important des FE (Verfaillie et al., 2018). De plus, la performance au Trail Making Test (TMT), le test utilisé pour mesurer la performance des FE, semble davantage associée au volume cortical des régions occipitales et cérébelleuses (Ruscheweyh et al., 2013), qui ne sont pas représentées dans les régions ALZ. L'association du TMT avec le volume cortical de ces régions pourrait s'expliquer par le fait que plusieurs des fonctions cognitives requises pour compléter le TMT, notamment les fonctions visuospatiales, font davantage appel à des régions occipitales. Ce faisant, un marqueur comme ALZ peut n'être ni sensible ni spécifique aux changements précoces de FE se produisant au cours de la phase préclinique de la MA.

Par ailleurs, notons qu'un faible TIV n'était pas non plus associé à une moindre performance au TMT. Les analyses de régression menées dans le cadre de cette étude ont

montré que le PiB, de même que l'âge, permettent de prédire les performances de FE, mais que les marqueurs ALZ et TIV ne permettent pas de le faire. Cette association entre le PiB et les FE a d'ailleurs été soulignée dans une autre étude où des participants dans la phase préclinique de la MA ont exhibé une performance moindre au test de dessin de l'horloge, qui évalue les fonctions visuospatiales et les FE, lorsque ceux-ci arboraient un fardeau amyloïde plus important à l'imagerie in vivo (Ihara et al., 2018).

4.1.4 Synthèse des associations entre les mesures de réserves cérébrales et les fonctions cognitives

En somme, les résultats démontrent que l'EC reflète les changements précoces se produisant au niveau de la ME, mais pas au niveau des FE. Par ailleurs, ceux-ci montrent que l'EC au sein de régions impliquées dans la symptomatologie de la MA, tel que reflété par le marqueur ALZ, est associée à de subtils changements de ME, mais qu'un marqueur du volume cérébral total, tel que le TIV, ne l'est pas. Retenons aussi que le PiB est également associé à des changements précoces au niveau de la ME, mais qu'il ne venait pas moduler l'effet d'ALZ sur les scores de ME. Cela suggère que ces deux marqueurs reflètent des processus pathophysiologiques différents ayant un impact similaire sur les scores de ME. De plus, les FE sont associées au PiB, mais n'ont aucune association avec ALZ ni avec le TIV. Ce résultat n'est pas en complet désaccord avec ce qui est présenté dans la littérature, et peut résulter du fait que le TMT est un test n'évaluant pas de manière exclusive les fonctions exécutives, faisant notamment aussi appel à des habiletés visuelles et spatiales. Le fait d'établir les relations entre le PiB, ALZ et la cognition permet de mettre la table pour la suite, soit le fait d'évaluer si ALZ peut être utilisé comme marqueur de réserve cérébrale.

4.2 ALZ : Un nouveau marqueur de réserve cérébrale ?

4.2.1 ALZ comme évidence de résilience

Nos résultats montrent qu'il existe une différence de ME entre les groupes PiB+ et PiB- lorsqu'on considère tous les individus de notre cohorte. Or, cette différence disparaît lorsqu'on considère exclusivement les individus ALZ-, et ce, malgré le fait qu'il n'existe aucune différence au niveau du fardeau amyloïde au sein des groupes ALZ. Ainsi, parmi les individus ALZ-, c'est-à-dire ceux qui arborent hypothétiquement une plus grande réserve cérébrale, il n'existe aucune différence de ME entre les groupes PiB+ et PiB-, bien qu'il ait été établi précédemment que le PiB a un effet délétère sur les scores de ME. Une des raisons pouvant expliquer ce résultat est que ALZ confère la capacité de manoeuvrer normalement malgré une pathologie MA plus importante, conférant ainsi aux individus une forme de résilience (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). Plusieurs études ont mis en évidence une discordance entre le degré de pathologie amyloïde et la détérioration cognitive (Crystal et al., 1988; J. C. Morris et al., 1996; Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study, 2001). Le fait de ne pas exhiber de détérioration cognitive malgré cette pathologie fait référence au concept de résilience, tandis que le terme résistance fait davantage référence à un individu qui n'exhibe pratiquement pas de pathologie au niveau cérébral malgré un âge avancé (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). Dans le cadre de cette étude, il a davantage été question d'étudier la résilience, puisque nos résultats soulignent que malgré la présence de fardeau amyloïde important dans le groupe PiB+ par exemple, il est possible de maintenir sa mémoire épisodique au même stade que ceux ayant un fardeau amyloïde moindre (PiB-) si l'EC demeure préservée (ALZ-). À l'inverse, en ajoutant les individus ALZ+, qui selon l'hypothèse initiale sont ceux avec une plus faible réserve cérébrale, la différence de ME devient évidente parmi les groupes PiB+ et PiB-. Cela peut suggérer qu'en ajoutant les individus ayant une faible réserve cérébrale dans l'analyse, les impacts de la pathologie cérébrale comme ceux de la pathologie amyloïde se font davantage sentir au niveau des performances cognitives.

4.2.2 Association entre réserve cérébrale et réserve cognitive

Des études antérieures ont souligné qu'il existe essentiellement deux types de réserves soit la réserve cognitive et la réserve cérébrale. Ces deux types de réserves

semblent avoir un impact sur l'expression du syndrome clinique de la MA. En ce qui concerne la réserve cérébrale, les études pathologiques effectuées en post mortem, de même que les études d'imagerie effectuées in vivo ont démontré que des mesures anatomiques comme le TIV permettent d'altérer l'expression clinique de la MA en conférant d'une part de la résistance et d'autre part de la résilience aux processus pathologiques s'accumulant au niveau cérébral, incluant la pathologie amyloïde (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018; Erten-Lyons et al., 2009). Le fait que l'EC puisse elle aussi refléter une forme de résilience à la pathologie cérébrale peut s'expliquer par le fait que celle-ci soit associée, lorsqu'épaisse, à une population de larges neurones plus importante (Terry et al., 1987), à un nombre plus important de boutons synaptiques (Masliah et al., 1993), de même qu'à une taille et densité dendritique plus importante (Scheibel et al., 1975) que lorsque le cortex est aminci. Afin de valider que le maintien de la ME parmi les individus ALZ- soit lié à un concept de réserve cérébrale et non pas de réserve cognitive, qui tel que mentionné plus tôt, est intimement lié à des mesures comme l'éducation et l'atteinte occupationnelle, une association entre l'éducation et ALZ a été recherchée. Les analyses de régression, de même qu'une corrélation de Pearson n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre ces deux concepts. D'ailleurs, l'analyse de régression a montré que ces deux concepts n'altéraient pas les mêmes fonctions cognitives, l'éducation modulant davantage la performance au TMT, alors qu'ALZ avait plutôt un effet sur les scores de ME. Inversement, l'éducation n'avait aucun effet sur les scores de ME, et ALZ n'avait aucun effet sur les scores de FE. L'hypothèse selon laquelle l'éducation permettrait de renforcer les processus de fonctions exécutives a d'ailleurs déjà été soulevée dans la littérature. En effet, une étude a montré que l'éducation semblait en mesure de ralentir le déclin des fonctions exécutives, sans toutefois moduler le déclin de la mémoire épisodique (Reas et al., 2017). De plus, une seconde étude venant tout juste d'être publiée a elle aussi montré que les diverses strates d'éducation permettaient de moduler le déclin des fonctions exécutives chez des individus aux stades précliniques et TCL, soit avant l'expression du syndrome clinique de la MA, mais pas chez les individus atteints (van Loenhoud et al., 2019). Ainsi, l'éducation semble associée aux fonctions exécutives, et ce, de manière plus importante, voire seulement, dans les stades précédant l'expression clinique de la MA.

4.2.3 *L'épaisseur corticale comme marqueur de réserve cérébrale*

Le concept de réserve cérébrale, bien que parfois perçu comme un concept statique, serait plutôt un concept dynamique, surtout dans les phases précoces de la MA. En effet, il pourrait être soulevé que le fait d'avoir une faible EC à un âge avancé serait davantage le reflet de processus pathologiques induisant une neurodégénérescence que de faible réserve cérébrale. Toutefois, il faut d'abord rappeler que des phénomènes de neurogénèse se produisent tout au long de la vie dans certaines régions du cerveau (Kempermann et al., 2018). Ces phénomènes sont d'autant plus influencés par divers facteurs incluant la diète et l'activité physique (Kuipers et al., 2014; Valero et al., 2016). Ce faisant, si un individu décide de modifier ses habitudes de vie à un âge plus avancé, celui-ci peut théoriquement tout de même augmenter sa réserve cérébrale et bénéficier d'une certaine protection contre les processus pathologiques conduisant à une détérioration cognitive (Mortimer & Stern, 2019). Une étude a d'ailleurs montré chez des individus âgés cognitivement intacts que le fait de pratiquer de l'activité physique pendant un an était associé à des volumes plus importants notamment au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe, et que de plus grands volumes dans ces régions permettaient de réduire de deux fois le risque de détérioration cognitive (Erickson et al., 2010). Une autre étude du même groupe a démontré que le fait de faire de l'exercice aérobique pendant un an permettait même d'augmenter le volume hippocampique, notamment sa portion antérieure, ce qui permettrait parallèlement d'améliorer les scores de mémoire (Erickson et al., 2011). Cette étude suggère que l'hippocampe préserve une certaine plasticité même en âge avancé. Une autre étude longitudinale récemment publiée est venue appuyer ces trouvailles en montrant que l'activité physique chez les individus âgés corrèle très bien avec les fonctions cognitives et ce, même en corrigeant pour les pathologies intracrâniennes incluant la pathologie de la MA (Buchman et al., 2019). Toutefois, on peut se demander s'il existe une influence de l'activité physique pratiquée tout au long de la vie sur les résultats de ces études. D'autres études longitudinales seront requises afin de préciser le lien de causalité entre les modifications des habitudes de vie et le développement de trouble neurocognitifs majeurs comme la MA.

Par ailleurs, il pourrait être soulevé que la détérioration de ME n'apparaît que lors de l'ajout d'individus ALZ+ parce qu'on inclut alors les individus avec à la fois de la pathologie amyloïde et une évidence de neurodégénérescence, et non pas en raison d'un phénomène de réserve cérébrale. Cette hypothèse colle effectivement davantage avec la plus récente classification des stades précliniques de la MA mis de l'avant par la NIA-AA (Jack Jr. et al., 2018). Selon celle-ci, les individus arborant ces deux phénomènes, dits A+N+, seraient plutôt dans les stades précliniques 2 ou 3, tandis que ceux arborant seulement de la pathologie amyloïde (A+N-) seraient seulement au stade 1, soit à un stade moins avancé, permettant d'expliquer pourquoi ceux-ci auraient des fonctions cognitives davantage préservées. Toutefois, il est important de comprendre que nos résultats montrent que l'amincissement cortical et la pathologie amyloïde semblent refléter deux mécanismes pathophysiologiques différents, puisque l'ajout de la pathologie amyloïde dans les analyses de régression n'est pas venu modifier l'effet de l'EC sur les scores de ME. Le même groupe d'étude derrière cette classification publiée dernièrement a d'ailleurs souligné dans une publication plus ancienne que 23% des individus d'une cohorte dite préclinique, arborent un phénomène de neurodégénérescence sans arborer de pathologie amyloïde (A-N+) (Jack et al., 2012). Tel que discuté plus tôt, ces individus sont qualifiés de SNAP. Il est important de souligner qu'une autre étude a souligné que ces individus, encore cognitivement intacts, ont un taux de conversion en TCL de 15%, ce qui n'est pas différent des individus considérés comme faisant partie du continuum MA, soit arborant des profils pathologiques A+N- ou A+N+ (Gaël Chételat, 2013). Cela souligne l'importance d'autres processus pathophysiologiques dans l'expression clinique de la MA, et qu'il existe potentiellement plusieurs trajectoires pouvant mener à l'expression d'une détérioration cognitive de type MA.

4.3 Directions futures

L'ensemble de nos résultats permet de souligner l'importance de reconnaître et d'étudier les autres processus pathophysiologiques impliqués dans la MA. Il est devenu difficile avec les années de remettre en question l'hypothèse amyloïde et sa cascade, alors

que plusieurs réviseurs analysent les articles soumis aux grands journaux avec cette vision pro-amyloïde (G. P. Morris, Clark, & Vissel, 2014). Plusieurs équipes ont au fil des années présenté une hypothèse mettant de l'avant un phénomène inflammatoire comme cause de la MA (Akiyama et al., 2000). Il est devenu d'autant plus important de traiter des anomalies vasculaires qu'on retrouve chez plusieurs individus cognitivement intacts qui développeront la MA, tout comme chez les individus TCL et MA, laissant croire à une composante vasculaire dans le développement de la MA (Iturria-Medina et al., 2016; Iturria-Medina, et al., 2018). L'étude menée par Iturria-Medina *et al.* se basant sur des données empiriques en imagerie a d'ailleurs démontré qu'une altération de la régulation vasculaire serait le premier des mécanismes pathophysiologiques détectables menant à l'expression de la MA sporadique (Yasser Iturria-Medina et al., 2017). Il faut toutefois considérer la sensibilité des différentes techniques de mesure avant de conclure définitivement sur la chronologie des événements.

Par ailleurs, c'est un mélange des signatures neuropathologiques des diverses démences incluant des évidences de macro- et micro-infarctus du parenchyme cérébral, des plaques amyloïdes et enchevêtrements neurofibrillaires, ou encore des corps de Lewy, qui prédominent à l'étude neuropathologique des gens ayant développé un trouble neurocognitif majeur de leur vivant, du moins en âge avancé (James et al., 2016; Kapasi, DeCarli, & Schneider, 2017; Schneider, Arvanitakis, Bang, & Bennett, 2007; Schneider, Arvanitakis, Leurgans, & Bennett, 2009). Qui plus est, une évidence de pathologie mixte à l'imagerie in vivo permet de prédire une détérioration cognitive chez des individus cognitivement sains (Bennett, Boyle, Buchman, & Schneider, 2012). Cela suggère encore une fois que la plupart du temps, plusieurs mécanismes évoluent de manière concomitante pour donner lieu à l'expression du syndrome clinique. L'ensemble de ces écrits suggère ainsi qu'une multitude de mécanismes puissent mener au développement de la MA, et qu'une multitude d'interactions au sein de ces mécanismes soient à l'origine de l'expression du syndrome clinique de la MA. Il est devenu impératif d'inclure ces divers mécanismes connus dans les futures études, et d'étudier comment ceux-ci modulent les fonctions cognitives ou prédisent une détérioration cognitive. Il pourrait même être suggéré que les mécanismes menant à la détérioration cognitive sont trop nombreux, et qu'il serait

ainsi plus avantageux de se tourner vers une meilleure compréhension des facteurs protégeant ou modulant l'apparition de la détérioration cognitive, ceux-ci étant potentiellement moins nombreux et plus facile à cibler d'un point de vue pharmaceutique.

4.4 Limitations de l'étude

4.4.1 Génotype APOE

Plusieurs limites de cette étude méritent d'être mentionnées. D'abord, plusieurs études ont déjà mis de l'avant une relation entre le génotype APOE et la relation entre la pathologie amyloïde et les fonctions cognitives au sein des cohortes d'individus âgés cognitivement intacts (Kantarci et al., 2012). Comme cette donnée n'a pas été recensée dans le cadre de cette étude, une étude de la modulation de l'APOE entre la pathologie amyloïde et les fonctions cognitives n'a pu être notée.

4.4.2 Validité interne

Comme il s'agit d'un échantillon non probabiliste volontaire, un biais de sélection mérite d'être souligné. Comme plusieurs études s'intéressant aux populations âgées cognitivement normales, nous avons eu des sujets ayant un niveau d'éducation plus élevé que celui de la population âgée générale. Par ailleurs, les images PiB TEP ont été acquises trois années auparavant au MNI pour 12 des 116 sujets, tel que mentionné dans la section **Méthodes** ci-haut. Ce faisant, le délai entre le moment de l'imagerie et l'évaluation neuropsychologique a différé pour ces sujets.

De plus, le groupe ALZ+ comprenait un nombre moindre d'individus (n=19). Ce faisant, afin de comparer les sous-groupes ALZ+PiB- et ALZ+PiB+ à leurs contre-partis ALZ-, il fallait utiliser des analyses non-paramétriques dont la puissance statistique est moindre. Il serait intéressant de s'intéresser à ces mêmes groupes au sein de cohortes comportant davantage d'individus ALZ+, ou tout simplement au sein de cohortes plus nombreuses, afin d'augmenter la puissance statistique et ainsi de montrer la véritable importance de l'EC par rapport à la matière amyloïde.

4.4.3 *L'épaisseur corticale in vivo : véritable mesure du cortex en post-mortem ?*

L'épaisseur corticale, comme la majorité des mesures issues d'imagerie in vivo, demeure un proxy mal compris. En effet, bien que l'épaisseur corticale constitue une mesure fiable pour différencier les individus sains des individus MA (Lerch et al., 2008), une étude a montré que des augmentations au niveau de volume sanguin cérébral menait à une surestimation de l'épaisseur corticale (Tardif et al., 2017). Il s'agit d'un effet confondant important, puisque l'amincissement cortical mesurer peut en fait être le reflet d'une diminution du volume sanguin cérébral. Cela suggère que le phénomène de résilience mesuré pourrait en fait s'agir d'une préservation du volume sanguin cérébral, ce qui change les hypothèses pathophysiologiques mises de l'avant. Seules les études clinico-pathologiques effectuées dans le futur permettront de valider ou d'invalider les proxy in vivo mesurées par l'imagerie.

Par ailleurs, tel que mentionné ci-haut, une autre hypothèse serait qu'une importante épaisseur corticale soit plutôt constitutionnelle et découle d'un développement neurologique réussi plus tôt au cours de la vie de l'individu (Karama et al., 2014). Suivant cette hypothèse, l'amincissement cortical ne serait donc pas le reflet d'une faible réserve cérébrale à proprement dit ou d'un processus pathologique, et ne permettrait donc pas de refléter les mécanismes pathophysiologiques pouvant mener à la MA. Afin de noter si l'EC est réellement en lien avec une détérioration cognitive, il faudrait mener cette étude de manière longitudinale, et non transversale. En effet, l'EC pourrait également refléter une ME moindre chez des individus n'ayant pas nécessairement atteint des meilleurs niveaux de ME au cours de leur vie, une possibilité qui ne peut pas être exclue dans le cadre d'une étude transversale. Des taux d'atrophie sur des études longitudinales devront être étudiés dans des études futures afin d'invalider l'hypothèse émise dans le cadre de cette étude.

4.4.4 Cognitivement sains ou dans la phase préclinique ?

Le stade préclinique tel que défini par les critères NIA-AA requiert la présence d'au moins un biomarqueur à l'imagerie in vivo (Jack Jr. et al., 2018). Il est parfois difficile de tracer la ligne entre les individus cognitivement sains qui ne développeront pas la MA et ceux qui sont dans une trajectoire les mettant à haut risque de développer le syndrome clinique de la MA. En effet, tel que mentionné dans le recensement des écrits, plusieurs individus arboreront une pathologie MA de leur vivant sans développer de syndrome clinique de la MA. Dans le cadre de cette étude, les individus étudiés étaient considérés comme cognitivement sains, et possiblement dans la phase préclinique, bien qu'il était impossible de savoir exactement où se situaient les participants. Cela peut poser problème dans le cadre d'une étude de cohorte qui n'est pas longitudinale, comme c'était le cas dans le cadre de ce mémoire, puisqu'il rend l'idée de tirer des conclusions quant à la phase préclinique de la MA plus difficile.

Références

- Abbott, A. (2018). Is “friendly fire” in the brain provoking Alzheimer’s disease? news-feature. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-04930-7>
- Ad-Dab’bagh, Y., Lyttelton, O., Muchlboeck, J. S., Lepage, C., Einarson, D., Mok, K., ... Fombonne, E. (2006). The CIVET image-processing environment: a fully automated comprehensive pipeline for anatomical neuroimaging research. In *Proceedings of the 12th annual meeting of the organization for human brain mapping* (p. 2266). Florence, Italy.
- Ad-Dab’bagh, Y., Singh, V., Robbins, S., Lerch, J., Lyttelton, O., Fombonne, E., & Evans, A. C. (2005). Native space cortical thickness measurement and the absence of correlation to cerebral volume. In *Proceedings of the 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Toronto*.
- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., ... Coray, T. W. (2000). Inflammation and Alzheimer’s disease Neuroinflammation. *Neurobiol Aging*.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- ALBERT, M. S., MOSS, M. B., TANZI, R., & JONES, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 631–639.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association. *DSM*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., & Buckner, R. L. (2010). Evidence for the default network’s role in spontaneous cognition. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00830.2009>
- Arenaza-Urquijo, E. M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303>
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., & Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer’s disease. *Neurology*, 42(3), 631–631. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.3.631>
- Arriagada, P. V., Marzloff, K., & Hyman, B. T. (1992). Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer’s disease. *Neurology*, 42(9), 1681–1688. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.9.1681>
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O’Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 129–137.

<https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005>

- Author, T., Hardy, J., Selkoe, D. J., Hardy¹, J., & Selkoe², D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to The Amyloid Hypothesis of Alzheimer Progress and Problems on the Road to. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Bakkour, A., Morris, J. C., & Dickerson, B. C. (2009a). The cortical signature of prodromal AD: Regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*, 72(12), 1048–1055. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340981.97664.2f>
- Bakkour, A., Morris, J. C., & Dickerson, B. C. (2009b). The cortical signature of prodromal AD. *Neurology*, 72(12), 1048 LP – 1055. Retrieved from <http://n.neurology.org/content/72/12/1048.abstract>
- Balasubramanian, A. B., Kawas, C. H., Peltz, C. B., Brookmeyer, R., & Corrada, M. M. (2012). Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*, 79(9), 915–921. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fc77>
- Ballatore, C., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 663–672. <https://doi.org/10.1038/nrn2194>
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Kelly, J. F., Aggarwal, N. T., Shah, R. C., & Wilson, R. S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 66(12), 1837–1844. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6>
- Bennett, David A., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Schneider, J. A. (2012). Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.23654>
- Bischof, G. N., Jessen, F., Fliessbach, K., Dronse, J., Hammes, J., Neumaier, B., ... van Eimeren, T. (2016). Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. <https://doi.org/10.1002/acn3.339>
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., & al, et. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of Neurology*, 64(6), 862–871. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.6.862>
- Blennow, K., Leon, M. J. De, & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer ' s disease. *Lancet*, 368, 387–403. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69113-7](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69113-7)
- Blumenfeld, H. (2010). Neuroanatomy through clinical cases, with sylvius 4.
- Borenstein Graves, A., Mortimer, J. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., McCurry, S. M., Schellenberg, G. D., & Larson, E. B. (2001). Head circumference and incident alzheimer's disease: Modification by apolipoprotein E. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.8.1453>
- Boucher, M., Whitesides, S., & Evans, A. (2009). Depth potential function for folding pattern representation, registration and analysis. *Medical Image Analysis*, 13(2), 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.09.001>

- Boyle, P. A., Yu, L., Leurgans, S. E., Wilson, R. S., Brookmeyer, R., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2019). Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.25380>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*.
- Brenowitz, W. D., Monsell, S. E., Schmitt, F. A., Kukull, W. A., & Nelson, P. T. (2014). Hippocampal sclerosis of aging is a key alzheimer's disease mimic: Clinical-pathologic correlations and comparisons with both alzheimer's disease and non-tauopathic frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-131880>
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M., & Rose, T. L. (1982). Screening Tests for Geriatric Depression. *Clinical Gerontologist*, 1(1), 37–43. https://doi.org/10.1300/J018v01n01_06
- Bu, X. L., Yao, X. Q., Jiao, S. S., Zeng, F., Liu, Y. H., Xiang, Y., ... Wang, Y. J. (2015). A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.12477>
- Buchman, A. S., Yu, L., Wilson, R. S., Lim, A., Dawe, R. J., Gaiteri, C., ... Bennett, D. A. (2019). Physical activity, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006954>
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(34), 7709 LP – 7717. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/25/34/7709.abstract>
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1>
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2017). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.4756>
- Chételat, G., Desgranges, B., De la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055847.17752.E6>
- Chételat, Gaël. (2013). Alzheimer disease: A β -independent processes-rethinking preclinical AD. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.21>
- Chételat, Gaël, Villemagne, V. L., Pike, K. E., Baron, J. C., Bourgeat, P., Jones, G., ... Rowe, C. C. (2010). Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awq187>
- Chong, M. S., & Sahadevan, S. (2005). Preclinical Alzheimer's disease: Diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70168-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70168-X)

- Clément, F., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080260>
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject Registration fo MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space. *Journal of Computer Assisted Tomography*. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.4.433>
- Cotman, C. W., & Anderson, a J. (1995). A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 10(1), 19–45. <https://doi.org/10.1007/BF02740836>
- Crystal, H., Dickson, D., Fuld, P., Masur, D., Scott, R., Mehler, M., ... Wolfson, L. (1988). Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology*, 38(11), 1682–1687. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.11.1682>
- Currie, S., Hoggard, N., Craven, I. J., Hadjivassiliou, M., & Wilkinson, I. D. (2013). Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal*. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131342>
- Dani, M., Brooks, D. J., & Edison, P. (2017). Suspected non-Alzheimer's pathology – Is it non-Alzheimer's or non-amyloid? *Ageing Research Reviews*, 36(Supplement C), 20–31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.02.003>
- Davatzikos, C., Bhatt, P., Shaw, L. M., Batmanghelich, K. N., & Trojanowski, J. Q. (2011). Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.023>
- Davatzikos, C., Xu, F., An, Y., Fan, Y., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal progression of Alzheimers-like patterns of atrophy in normal older adults: The SPARE-AD index. *Brain*, 132(8), 2026–2035. <https://doi.org/10.1093/brain/awp091>
- Davis, D. G., Schmitt, F. A., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(4), 376–388. <https://doi.org/10.1097/00005072-199904000-00008>
- De La Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00683-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00683-0)
- De la Torre, J. C., Kalaria, R. N., Nakajima, K., & Nagata, K. (2002). Alzheimer's disease: Vascular etiology and pathology. *Ann NY Acad Sci*, 977, 1–526.
- de Leon, M. J., Pirraglia, E., Osorio, R. S., Glodzik, L., Saint-Louis, L., Kim, H. J., ... Blennow, K. (2018). The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid Aβ42 and tau in preclinical Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191240>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). California Verbal Learning Test – second edition. Adult version. Manual. *Test*.
- Delis, D., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). Delis-Kaplan executive function system (D-

- KEFS). *Canadian Journal of School Psychology*, 20(1–2), 117–128.
<https://doi.org/10.1177/0829573506295469>
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., ... Buckner, R. L. (2009). The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex*, 19(3), 497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>
- Dickerson, B. C., & Wolk, D. A. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, 78(2), 84–90.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efc6c>
- Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., ... Mohs, R. (2013). A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 369(4), 341–350.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951>
- Drachman, D. A. (2014). The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(3), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.003>
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., ... Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Erten-Lyons D, Jacobson A, Kramer P, Grupe A, K. J. (2010). The FAS gene, brain volume, and disease progression in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(2), 118–124.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.05.663>
- Erten-Lyons, D., Woltjer, R. L., Dodge, H., Nixon, R., Vorobik, R., Calvert, J. F., ... Kaye, J. (2009). Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 72(4), 354 LP – 360. Retrieved from <http://n.neurology.org/content/72/4/354.abstract>
- Esiri, M. M., & Chance, S. A. (2012). Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*.
<https://doi.org/10.1186/alzrt105>
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., García-Lorenzo, D., Fonov, V., Pruessner, J. C., & Collins, D. L. (2013). Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.058>
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1995). The mind's eye—recuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1025>

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fratiglioni, L., Wang, H. X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: A community-based longitudinal study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9)
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Larson, E. B., Wenzlow, A., Bowen, J. D., & McCormick, W. C. (1996). Head circumference as a measure of cognitive reserve association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.86>
- Guo, J. L., & Lee, V. M. Y. (2011). Seeding of normal tau by pathological tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.209296>
- Hachinski, V. (2019). Dementia: new vistas and opportunities. *Neurological Sciences*, 1–5.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, 48(2), 371–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>
- Ihara, R., Iwata, A., Suzuki, K., Ikeuchi, T., Kuwano, R., & Iwatsubo, T. (2018). Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.004>
- Imbimbo, B. P., & Giardina, G. A. M. (2011). -Secretase Inhibitors and Modulators for the Treatment of Alzheimer's Disease: Disappointments and Hopes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11, 1555–1570. <https://doi.org/10.2174/156802611795860942>
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., Evans, A. C., Weiner, M. W., ... Furst, A. J. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature Communications*, 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms11934>
- Iturria-Medina, Yasser, Carbonell, F. M., Sotero, R. C., Chouinard-Decorte, F., & Evans, A. C. (2017). Multifactorial causal model of brain (dis)organization and therapeutic intervention: Application to Alzheimer's disease. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.058>
- Jack Jr., C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B.,

- ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Chételat, G., Dickson, D., Fagan, A. M., Frisoni, G. B., ... Vos, S. J. B. (2016). Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology-concept and controversy. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.251>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., ... Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 71(6), 765–775. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
- James, B. D., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Trojanowski, J. Q., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2016). TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/aww224>
- Jarrett, J. T., Berger, E. P., & Lansbury, P. T. (1993). The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 32(18), 4693–4697. <https://doi.org/10.1021/bi00069a001>
- Jim Nikelski, Howard Chertkow, A. C. E. (2012). Running with the Beagle: A Multi-Modal, Integrative Image Processing Pipeline Specialized for the Processing of Elderly Brain. *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012)*, Poster presented at the 6th Human Amyloid Imaging.
- Johnson, K. A., Jones, K., Holman, B. L., Becker, J. A., Spiers, P. A., Satlin, A., & Albert, M. S. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.6.1563>
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Liesinger, A. M., ... Dickson, D. W. (2015). TAR DNA-binding protein 43 and pathological subtype of Alzheimer's disease impact clinical features. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24493>
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Liesinger, A. M., ... Dickson, D. W. (2014). TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1269-z>
- June, S. K., Singh, V., Jun, K. L., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., ... Evans, A. C. (2005). Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical

- surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *NeuroImage*, 27(1), 210–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.036>
- Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., ... Jack, C. R. (2012). APOE modifies the association between A β load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824365ab>
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
- Karama, S., Bastin, M. E., Murray, C., Royle, N. A., Penke, L., Muñoz Maniega, S., ... Deary, I. J. (2014). Childhood cognitive ability accounts for associations between cognitive ability and brain cortical thickness in old age. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.64>
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., ... Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23(2), 138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., ... Frisén, J. (2018). Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nägren, K., Savisto, N., Oikonen, V., ... Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21212>
- Khan, T. K. (2018). An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00275>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., ... Långström, B. (2004). Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306–319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Knopman, D. S., Haeberlein, S. B., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Kerchner, G., Margolin, R., ... Siemers, E. (2018). The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer's disease: Perspectives from the Research Roundtable. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.002>
- Kuipers, S. D., Bramham, C. R., Cameron, H. A., Fitzsimons, C. P., Korosi, A., & Lucassen, P. J. (2014). Environmental Control of Adult Neurogenesis: From Hippocampal Homeostasis to Behavior and Disease. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2014/808643>
- Landau, S. M., Horng, A., Fero, A., & Jagust, W. J. (2016). Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. *Neurology*, 86(15), 1377–1385. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002576>

- LaPoint, M. R., Chhatwal, J. P., Sepulcre, J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Schultz, A. P. (2017). The association between tau PET and retrospective cortical thinning in clinically normal elderly. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.049>
- Lee, H. G., Casadesus, G., Zhu, X., Takeda, A., Perry, G., & Smith, M. A. (2004). Challenging the amyloid cascade hypothesis: Senile plaques and amyloid- β as protective adaptations to Alzheimer disease. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1019, pp. 1–4). <https://doi.org/10.1196/annals.1297.001>
- Lerch, J. P., & Evans, A. C. (2005). Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *NeuroImage*, 24(1), 163–173.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.045>
- Lerch, J. P., Pruessner, J., Zijdenbos, A. P., Collins, D. L., Teipel, S. J., Hampel, H., & Evans, A. C. (2008). Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013>
- Letenneur, L., Dartigues, J. F., Zarrouk, M., Commenges, D., & Barberger-Gateau, P. (1995). Social and Leisure Activities and Risk of Dementia: A Prospective Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb06093.x>
- Lucignani, G., Paganelli, G., & Bombardieri, E. (2004). The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nuclear Medicine Communications*.
<https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000134329.30912.49>
- Lyttelton, O., Boucher, M., Robbins, S., & Evans, A. (2007). An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. *NeuroImage*, 34(4), 1535–1544.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.041>
- MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., & Evans, A. C. (2000). Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *NeuroImage*, 12(3), 340–356.
<https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0534>
- Marquine, M. J., Segawa, E., Wilson, R. S., Bennett, D. A., & Barnes, L. L. (2012). Association between cognitive activity and cognitive function in older hispanics. *Journal of the International Neuropsychological Society*.
<https://doi.org/10.1017/S135561771200080X>
- Marsh, S. E., Abud, E. M., Lakatos, A., Karimzadeh, A., Yeung, S. T., Davtyan, H., ... Blurton-Jones, M. (2016). The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525466113>
- Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., DeTeresa, R., & Terry, R. D. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, 43(1), 192–197. https://doi.org/10.1212/WNL.43.1_Part_1.192
- Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., McKeith, I. G., Bond, J., & Brayne, C. (2008). Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: To what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatrics Society*.

- <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01820.x>
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., ... Bateman, R. J. (2010). Decreased clearance of CNS β -amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.410420114>
- Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*. <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0135-5>
- Morris, J. C., Storandt, M., McKeel, D. W., Rubin, E. H., Price, J. L., Grant, E. A., & Berg, L. (1996). Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.707>
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*.
- Mortimer, J. A., & Stern, Y. (2019). Physical exercise and activity may be important in reducing dementia risk at any age. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006935>
- Mosconi, L., Perani, D., Sorbi, S., Herholz, K., Nacmias, B., Holthoff, V., ... Pupi, A. (2004). MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000147469.18313.3B>
- Mueller, S. G., Weiner, M. W., Thal, L. J., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jagust, W., ... Beckett, L. (2005). Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's & Dementia*, 1(1), 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2005.06.003>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study.

- (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet (London, England)*.
- Nicolll, J. A. R., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., Markham, H., & Weller, R. O. (2003). Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: A case report. *Nature Medicine*, 9(4), 448–452. <https://doi.org/10.1038/nm840>
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Någren, K., ... Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative mci to ad over 3 years: An c-pib pet study symbol. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23564>
- Ossenkoppele, R., WJ, J., GD, R., & al, et. (2015). Prevalence of amyloid pet positivity in dementia syndromes: A meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1939–1950. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.4669>
- Ossenkoppele, Rik, Schonhaut, D. R., Baker, S. L., O’Neil, J. P., Janabi, M., Ghosh, P. M., ... Rabinovici, G. D. (2015). Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24321>
- Ossenkoppele, Rik, Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., ... Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer’s disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/aww027>
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
- Pao, W. C., Dickson, D. W., Crook, J. E., Finch, N. A., Rademakers, R., & Graff-Radford, N. R. (2011). Hippocampal sclerosis in the elderly: Genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31820f8f50>
- Paradise, M., Seruga, A., Crawford, J. D., Chaganti, J., Thalamuthu, A., Kochan, N. A., ... Sachdev, P. S. (2018). The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9883-3>
- Poirier, J., & Gauthier, S. (2016). *Alzheimer’s Disease: The Complete Introduction*. ReadHowYouWant.com, Limited. Retrieved from https://books.google.ca/books?id=51U_MQAACAAJ
- Pooley, R. a. (2005). Physics tutorial for residents: Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* <https://doi.org/10.1148/rg.254055027>
- Price, J. L., McKeel, D. W., Buckles, V. D., Roe, C. M., Xiong, C., Grundman, M., ... Morris, J. C. (2009). Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1026–1036. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002>

- Quiroz, Y., Stern, C., Reiman, E., Brickhouse, M., Moreno, S., Henao, E., ... Dickerson, B. (2011). Cortical signature of alzheimer's disease-related thinning in presymptomatic presenilin-1 mutation carriers. *Alzheimer's & Dementia*, 7(4), S7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.016>
- Reas, E. T., Laughlin, G. A., Bergstrom, J., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & McEvoy, L. K. (2017). Effects of Sex and Education on Cognitive Change Over a 27-Year Period in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.008>
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., ... Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21904>
- Rinne, J. O., Brooks, D. J., Rossor, M. N., Fox, N. C., Bullock, R., Klunk, W. E., ... Grundman, M. (2010). 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid- β load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *The Lancet Neurology*, 9(4), 363–372. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70043-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70043-0)
- Robbins, S. M. (2003). Anatomical Standardization of the Human Brain in Euclidean 3-Space and on the Cortical 2-Manifold. # Thesis, (October).
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., ... Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718–1725. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea>
- Rowe, C. C., & Villemagne, V. L. (2013). Brain amyloid imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.076315>
- Roy, S., Zhang, B., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2005). Axonal transport defects: A common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0952-x>
- Ruigrok, A. N. V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>
- Ruscheweyh, R., Deppe, M., Lohmann, H., Wersching, H., Korsukewitz, C., Duning, T., ... Knecht, S. (2013). Executive performance is related to regional gray matter volume in healthy older individuals. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3333–3346. <https://doi.org/10.1002/hbm.22146>
- Russo, M. J., Campos, J., Vázquez, S., Seveler, G., Allegri, R. F., the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, , ... Ravdin, L. (2017). Adding Recognition Discriminability Index to the Delayed Recall Is Useful to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 46. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00046>

- Saint-Aubert, L., Lemoine, L., Chiotis, K., Leuzy, A., Rodriguez-Vieitez, E., & Nordberg, A. (2017). Tau PET imaging: present and future directions. *Molecular Neurodegeneration*. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0162-3>
- Salter, M. W., & Stevens, B. (2017). Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/nm.4397>
- SantaCruz, K. S., Sonnen, J. a., Pezhouh, M. K., Desrosiers, M. F., Nelson, P. T., & Tyas, S. L. (2011). Alzheimer Disease Pathology in Subjects Without Dementia in 2 Studies of Aging. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(10), 832–840. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31822e8ae9>
- Savva, G. M., Wharton, S. B., Ince, P. G., Forster, G., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Age, Neuropathology, and Dementia. *New England Journal of Medicine*, 360(22), 2302–2309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806142>
- Scheibel, M., Lindsay, R., Tomiyasu, U., & Scheibel, A. (1975). Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Experimental ...*, 403(3), 392–403. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(75\)90072-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90072-2)
- Schmidt, M. (1996). *Key auditory verbal learning test: A handbook*. Western Psychological Services Los Angeles, CA.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21706>
- Schofield, P. W., Logroscino, G., Andrews, H. F., Albert, S., & Stern, Y. (1997). An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*, 49(1), 30–37. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.1.30>
- Schofield, Peter W., Stern, Y., Mosesson, R. E., & Mayeux, R. (1995). The Age at Onset of Alzheimer's Disease and an Intracranial Area Measurement: A Relationship. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250103019>
- Schweizer, T. A., Ware, J., Fischer, C. E., Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.009>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(11), 2885–2893. <https://doi.org/10.1093/brain/awl256>
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease: The Nun Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*,

- 277(10), 813–817. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340047031>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213815.20177.19>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., ... Vuoksima, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's and Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271(13), 1004–1010. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510370056032>
- Stomrud, E., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2015). Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: A prospective 9-year study. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1(4), 403–411. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.09.002>
- Su, J. H., Anderson, A. J., Cribbs, D. H., Tu, C., Tong, L., Kesslack, P., & Cotman, C. W. (2003). Fas and Fas Ligand are associated with neuritic degeneration in the AD brain and participate in β -amyloid-induced neuronal death. *Neurobiology of Disease*, 12(3), 182–193. [https://doi.org/10.1016/S0969-9961\(02\)00019-0](https://doi.org/10.1016/S0969-9961(02)00019-0)
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.916>
- Tardif, C. L., Steele, C. J., Lampe, L., Bazin, P. L., Ragert, P., Villringer, A., & Gauthier, C. J. (2017). Investigation of the confounding effects of vasculature and metabolism on computational anatomy studies. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.025>
- Taylor, J., & Chung, M. K. (2004). Diffusion Smoothing on Brain Surface via Finite Element Method. *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (IEEE Cat No. 04EX821)*, (3), 432–435. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2004.1398567>
- Terry, R. D., DeTeresa, R., & Hansen, L. A. (1987). Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Annals of Neurology*, 21(6), 530–539. <https://doi.org/10.1002/ana.410210603>

- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., ... Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*.
<https://doi.org/10.1002/ana.410300410>
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G., ... St. George-Hyslop, P. H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 46(3), 661–665.
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.661>
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *NeuroImage*, 23(1), 84–97.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.007>
- Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1968). Observations on the brains of non-demented old people. *Journal of the Neurological Sciences*, 7(2), 331–356.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-510X\(68\)90154-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-510X(68)90154-8)
- Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2008). Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm261>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Valero, J., Paris, I., & Sierra, A. (2016). Lifestyle Shapes the Dialogue between Environment, Microglia, and Adult Neurogenesis. *ACS Chemical Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.6b00009>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., ... GREMEM. (2004). L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage* (pp. 25–47).
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Van Loenhoud, A. C., Groot, C., Vogel, J. W., Van Der Flier, W. M., & Ossenkoppele, R. (2018). Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? Rik Ossenkoppele. *Alzheimer's Research and Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0408-5>
- van Loenhoud, A. C., van der Flier, W. M., Wink, A. M., Dicks, E., Groot, C., Twisk, J., ... Ossenkoppele, R. (2019). Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 93(4), e334 LP-e346.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007821>
- Verfaillie, S. C. J., Slot, R. E., Tijms, B. M., Bouwman, F., Benedictus, M. R., Overbeek, J. M., ... van der Flier, W. M. (2018). Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiology of Aging*, 61, 238–244.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.009>
- Villain, N., Chételat, G., Grassiot, B., Bourgeat, P., Jones, G., Ellis, K. A., ... Villemagne, V. L. (2012). Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild

- cognitive impairment and Alzheimer's disease: A voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*, 135(7), 2126–2139. <https://doi.org/10.1093/brain/aws125>
- Villeneuve, S., Rabinovici, G. D., Cohn-Sheehy, B. I., Madison, C., Ayakta, N., Ghosh, P. M., ... Jagust, W. (2015). Existing Pittsburgh Compound-B positron emission tomography thresholds are too high: Statistical and pathological evaluation. *Brain*, 138(7), 2020–2033. <https://doi.org/10.1093/brain/awv112>
- Walsh, D. M., & Selkoe, D. J. (2004). Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.010>
- Wang, L., Benzinger, T. L., Hassenstab, J., Blazey, T., Owen, C., Liu, J., ... Ances, B. M. (2015). Spatially distinct atrophy is linked to ??-amyloid and tau in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 84(12), 1254–1260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001401>
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
- Wechsler, D. (1945). A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *The Journal of Psychology*, 19(1), 87–95. <https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., Mohs, R. C., & Heyman, A. (1992). Detection and Staging of Dementia in Alzheimer's Disease: Use of the Neuropsychological Measures Developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 49(5), 448–452. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530290030008>
- Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Lowe, V. J., Gunter, J. L., ... Jack, C. R. (2013). Does amyloid deposition produce a specific atrophic signature in cognitively normal subjects? *NeuroImage: Clinical*. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.006>
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2012). Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f8c03>
- Zhou, L., Salvado, O., Dore, V., Bourgeat, P., Raniga, P., Macaulay, S. L., ... Fripp, J. (2014). MR-less surface-based amyloid assessment based on 11C PiB PET. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084777>
- Zigman, W. B., & Lott, I. T. (2007). Alzheimers disease in down syndrome: Neurobiology and risk. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20163>
- Zijdenbos, A., Forghani, R., & Evans, A. (1998). Automatic Quantification of MS Lesions in 3D MRI Brain Data Sets: Validation of INSECT. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, First Inte*, 439–448. <https://doi.org/10.1007/BFb0056229>
- Zimmer, E. R., Leuzy, A., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2014). Developments in Tau PET Imaging. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1017/cjn.2014.15>